

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen Erythrina-Alkaloide, XXIII¹⁾

1,7-Cyclo-*cis*-erythrinane

Albert Mondon*, Heinz Georg Vilhuber²⁾, Christa Fischer†, Monika Epe, Bernd Epe und Christian Wolff

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstr. 40/60, D-2300 Kiel

Eingegangen am 5. Juni 1978

Durch Erhitzen der Bromverbindung **13** mit Kaliumhydroxid in Diethylenglycol auf 180°C entsteht das 1,7-Cyclo-*cis*-erythrinan-Derivat **17**. Nach Hydrolyse zum Keton **18** erhält man durch Umwandlung der Ketogruppe die Cycloverbindungen **19–21** und **27–33**. Reduzierende Bedingungen spalten den Cyclopropanring sehr leicht auf unter Bildung des Olefinlactams **10** oder des gesättigten Lactams **1**. Über das Cycloolefin **35** gelingt die Darstellung von **37** und der zugehörigen Base **38** mit dem Grundgerüst der 1,7-Cyclo-*cis*-erythrinane.

Syntheses of Aromatic Erythrina Alkaloids, XXIII¹⁾

1,7-Cyclo-*cis*-erythrinanes

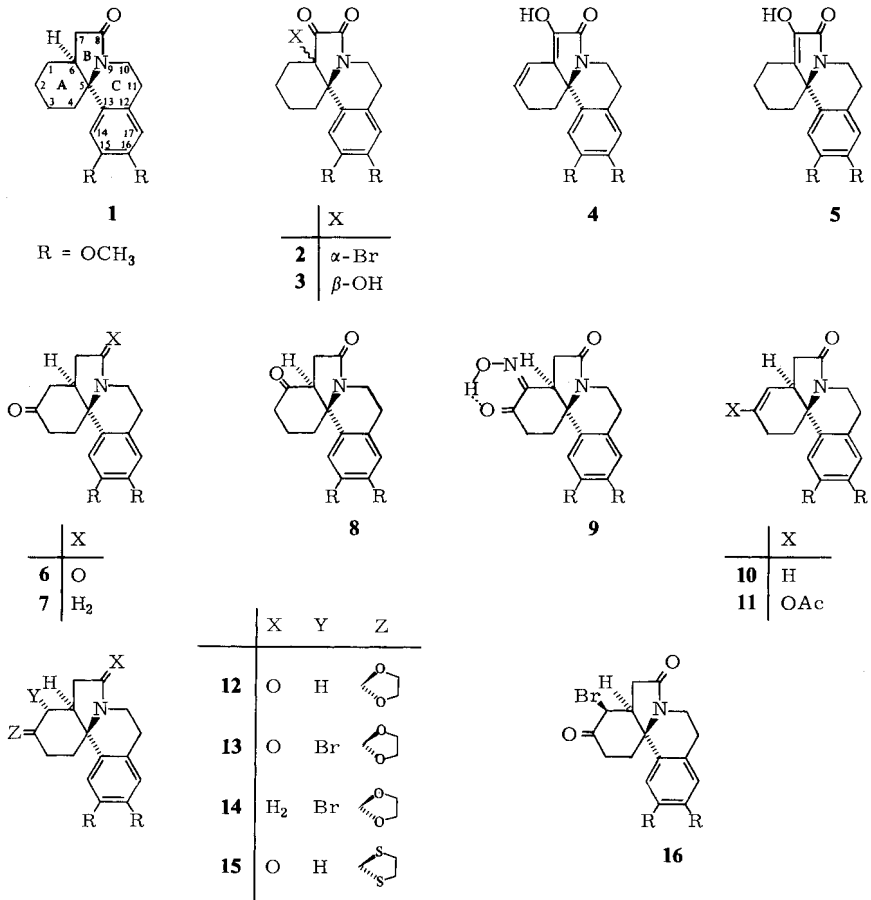
The 1,7-cyclo-*cis*-erythrinane derivative **17** is formed by heating the bromo compound **13** with potassium hydroxide in diethylene glycol to 180°C. Hydrolysis of **17** yields the ketone **18** which, by reactions of the carbonyl group, is transformed into the cyclic compounds **19–21** and **27–33**. The cyclopropane ring is easily cleaved by reduction to give the unsaturated lactam **10** or the saturated lactam **1**. The 1,7-cyclo-*cis*-erythrinane structures **37** and **38** can be synthesized by way of the cyclic olefin **35**.

Entwicklung eines Syntheseplans

Spirocyclische Fünfringlactame der *cis*-Erythrinanreihe vom Typus **1** zeigen vielfach anomale Reaktionsweisen, z. B. gelingt es nicht, aus dem Bromketolactam **2** durch Abspaltung von Bromwasserstoff das ungesättigte Ketolactam bzw. dessen Enolform **4** zu erhalten. Beim Kochen von **2** in Collidin entsteht nur das Enollactam **5** und daneben Collidinhydrobromid, wobei der zur Reduktion benötigte Wasserstoff aus dem Collidin stammt³⁾. Erhitzt man **2** in einer Lösung von Kaliumhydroxid in Diethylenglycol, so wird das Brom unter Umkehr gegen die Hydroxygruppe ausgetauscht unter Bildung der als Ketol-A bezeichneten Verbindung **3** der *trans*-Erythrinanreihe²⁾.

Als Ausgangsmaterial zur Darstellung ungesättigter $\Delta^{1(6)}$ -Erythrinanderivate schien auch das früher beschriebene 2-Keto-*cis*-lactam **6**³⁾ geeignet zu sein. In dieser Verbindung ist außer C-1 auch C-3 aktiviert, das bei den natürlichen Erythrinanen stets eine Methoxy- oder Hydroxygruppe trägt. Zur Prüfung der Reaktivität der der Ketogruppe benachbarten

Methylengruppen wird aus **6** ein Isonitrosoketon bereitet und die Haftstelle der eingetretenen Gruppe durch *Wolff-Kishner-Reduktion* der Ketogruppe und Hydrolyse der Oximinogruppe nach dem Verfahren von *Elad und Ginsburg*⁴⁾ bestimmt: man findet als Reaktionsprodukt das bekannte 1-Keto-*cis*-lactam **8**⁵⁾, so daß dem Isonitrosoketon die Formel **9** zukommt. Die größere Reaktivität an C-1 überrascht nicht, da auch die aus **6** dargestellten 2 α - und 2 β -Hydroxymesylate beim Chromatographieren an basischem Aluminiumoxid beide das Δ^1 -Olefin **10** liefern⁶⁾.



Nach früheren Versuchen²⁾ verlief die direkte Bromierung des Ketons **6** oder seines Enolacetats **11** nicht befriedigend, da höherbromierte Produkte erhalten wurden. Dagegen war es leicht möglich, aus dem zugehörigen Ethylenacetal **12** durch Bromierung mit Phenyltrimethylammonium-tribromid nach *Marquet*⁷⁾ ein einheitliches Monobromacetal **13** zu gewinnen. Der Eintritt des Broms an C-1 wird durch die vorangehenden Versuche gestützt und durch nachfolgende bestätigt. Schwieriger war es, die Konfiguration und Konformation von **13** und von dem durch Hydrolyse erhaltenen 1-Brom-2-keto-

cis-lactam **16** widerspruchsfrei zu sichern. Zur Klärung dieser Fragen haben wir erneut Untersuchungen durchgeführt⁸⁾ und berichten darüber in der folgenden Arbeit⁹⁾ ausführlich.

Im Protonenresonanzspektrum¹⁰⁾ von **13** verschwindet das Signal für 1-H unter den Multipletts des α - oder β -Protons an C-10¹¹⁾ und den vier Protonen der Ethylenacetalgruppe. Bei Messungen in $[D_6]DMSO$ liegen die Verhältnisse günstiger, da aus den Multipletts der 6 Protonen deutlich ein Dublett, zentriert bei 4.18 ppm, hervortritt und nach Verschiebung mit Europiumreagenz als isoliertes Dublett mit $J_{1,6} = 11.5$ Hz sicher zugeordnet werden kann.

Die Einführung von Substituenten in die Ringe A und B verändert die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen oftmals charakteristisch. Bei monosubstituierten *cis*-Erythrinanen gilt als Regel, daß α -ständige Substituenten an den C-Atomen 1, 2, 6 und 7 das Signal von 14-H nach tieferem Feld verschieben, während das des ferner stehenden 17-H weniger beeinflußt wird. Tab. 1 enthält die Werte für die chemische Verschiebung der aromatischen Protonen von **1**, **12** und **13** in $CDCl_3$ und $[D_6]DMSO$. Im Vergleich mit den Standardwerten für das gesättigte Lactam **1** tritt bei **12** und **13** jeweils eine geringfügige Verschiebung nach höherem Feld ein.

Tab. 1. Chemische Verschiebung der aromatischen Protonen von **1**, **12** und **13** für Lösungen in $CDCl_3$ (a) und $[D_6]DMSO$ (b) in δ (ppm) mit TMS = 0 als intern. Standard

Ver- bindung	14-H	(a)	(b)	17-H	(a)	(b)	Δ ppm
1	s	6.89	6.90	s	6.60	6.68	0.29/0.22
12	s	6.80	6.74	s	6.57	6.67	0.23/0.07
13	s	6.71	6.68	s	6.48	6.62	0.23/0.06

Da in **13** keine Verschiebung des Signals für 14-H nach tieferem Feld zu beobachten ist, sollte das Brom β -ständig sein. Andererseits fordert die ermittelte Kopplungskonstante $J = 11.5$ Hz eine diaxiale Anordnung der Protonen an C-1 und C-6. Betrachtungen am Stereomodell nach *Dreiding* zeigen, daß es für die Konformation des Ringes A nur eine Sessel- bzw. Wannenform mit diaxialer Anordnung der genannten Protonen gibt, in diesem Fall ist das Brom an C-1 α -ständig und äquatorial. Da der Abstand des 1α -Bromatoms zum 14-H bei der Sesselform über 400 und bei der Wannenform über 380 pm beträgt, ist eine räumliche Beeinflussung der beiden Zentren nicht mehr zu erwarten. Die oben genannte Regel ist daher bei 1,2-disubstituierten *cis*-Erythrinanen nicht mehr gültig.

Das ¹³C-NMR-Spektrum von **13** gibt keine zusätzlichen Informationen zur Stereochemie, Meßdaten in Tab. 2 (s. u.). Das Massenspektrum von **13** hat den zu erwartenden Molekülpeak M^+ für Monobromderivate bei m/e 439/437 (1:1), den Basispeak bei m/e 358 durch Verlust des Bromatoms und u. a. die charakteristischen Fragmente m/e 245 (46%) und 244 (26%), entstanden durch Abspaltung des Neutralteils $C_6H_9BrO_2$ (C-1 bis C-4) und anschließend eines H-Atoms. Einen Hinweis für die Stellung des Bromatoms an C-1 gibt das bromhaltige Fragment m/e 340/338 (1:1), das aus der Abspaltung eines $C_3H_7O_2$ -Radikals (C-2 bis C-4) hervorgeht.

Im Gegensatz zum Acetal **12**, dessen Hydrolyse zum Keton **6** mit verdünnter Schwefelsäure bei Raumtemperatur glatt gelingt, ist das Bromacetal **13** gegenüber Säure sehr beständig. Zur Spaltung müssen schon die Bedingungen von *Eaton* und *Cole*¹²⁾ angewandt werden, um durch Erhitzen mit 75proz. Schwefelsäure in Methanol in mäßiger Ausbeute zum Bromketon **16** zu gelangen. Im freien Keton nimmt das Brom wider Erwarten die β -Stellung ein und verändert dadurch die Konformation des gesamten Moleküls in signifikanter Weise. Über die chemischen und spektroskopischen Eigenschaften von **16** berichten wir in der folgenden Arbeit⁹⁾.

Das Bromatom von **13** ist noch reaktionsträger als die Acetalgruppe, es reagiert nicht mit Silbernitrat in kochendem Ethanol, auch scheitern alle weiteren Experimente zur Einführung einer $\Delta^{1(6)}$ -Doppelbindung durch Abspaltung von Bromwasserstoff. Versucht wurde die Abspaltung durch Erhitzen in Collidin auf 170°C, Erhitzen mit Trimethylphosphit in Xylol nach *Hunziker* und *Müller*¹³⁾ oder mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid nach *Holysz*¹⁴⁾; ohne Einwirkung blieb auch Diazabicyclononen¹⁵⁾ mit oder ohne Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur – in allen Fällen wurde nur das gut kristallisierende Ausgangsmaterial zurückgewonnen¹⁶⁾.

13 wird auch unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung mit Platinoxid nach *Adams* und Eisessig in Gegenwart von Natriumacetat nicht angegriffen, erst mit Raney-Nickel in Ethanol bei 100°C und 100 at läßt sich das Brom entfernen unter Rückbildung des Acetals **12**. Andererseits bildet sich beim Erhitzen von **13** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Methanol/Schwefelsäure u. a. auch ein bromfreies Derivat durch Austausch des Halogens gegen eine Methoxygruppe; nach allen Erfahrungen dürfte der Austausch erst auf der Stufe des Bromketons **16** erfolgen.

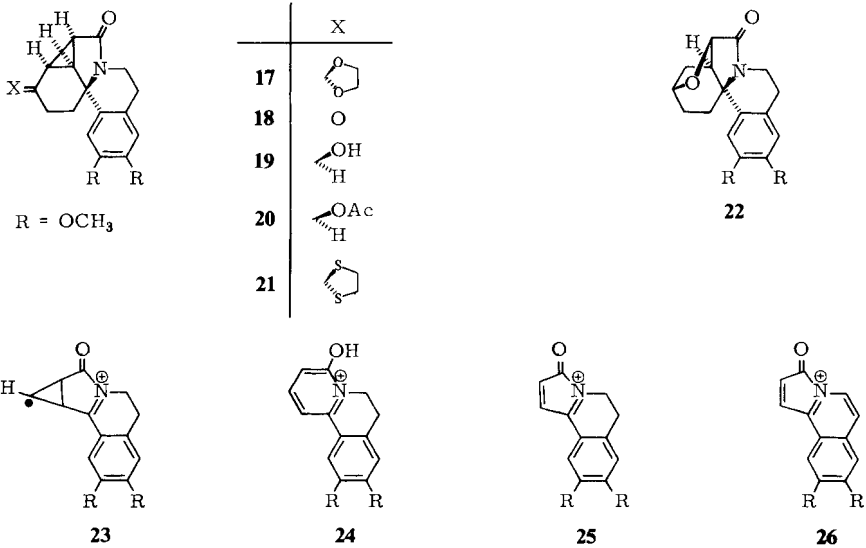
Zum Abschluß des ersten Teils beschreiben wir noch die Darstellung der Ketobase **7** aus **12** durch Reduktion mit Lithiumalanat und nachfolgende Hydrolyse; die ölige Base wird durch ein gut kristallisierendes Pikrat charakterisiert. Die entsprechende Reduktion führt bei **13** direkt zur kristallisierten, bromhaltigen Base **14**.

Der Ringschluß zum 1,7-Cycloderivat

Nachdem alle Bemühungen zur Verwirklichung des vorstehenden Synthesepfades gescheitert waren¹⁷⁾, haben wir noch versucht, das Bromatom von **13** gegen die Hydroxygruppe unter Bildung des entsprechenden β -Hydroxyethylenacetals auszutauschen. Dazu sollten die eingangs erwähnten Bedingungen für die ähnliche Umwandlung von **2** zu **3** geeignet sein. Bei der Durchführung des Experiments beobachtet man erneut, daß **13** ungewöhnlich reaktionsträge ist und zur Umsetzung Temperaturen um 180°C erfordert. Das in guter Ausbeute anfallende Reaktionsprodukt kristallisiert in klaren Rhomben, ist bromfrei und hat im IR-Spektrum keine OH-Bande – der erwartete Alkohol ist daher nicht entstanden.

Die Summenformel $C_{20}H_{23}NO_5$ zeigt gegenüber dem Ausgangsmaterial den Verlust von HBr und läßt zuerst an die Bildung eines Olefins denken, doch wird auch diese Vermutung widerlegt, da im ¹H-NMR-Spektrum kein Signal für ein Olefinproton sichtbar ist. Danach bleibt noch die Möglichkeit, daß sich ein Cyclopropanring gebildet hat, wahrscheinlich durch Verknüpfung der C-Atome 1 und 7 entsprechend Formulierung **17**. Geringere Wahrscheinlichkeit hat die Verknüpfung von C-1 mit C-3 zu einem Abkömmling des Cyclopropanonacetals. Eine schnelle Entscheidung liefert die Hydrolyse mit verdünnter Säure, die zu einem beständigen Keton mit IR-Carbonylbanden bei 1698 und 1680 cm^{-1} führt. Da die entsprechenden Banden des Ketons **6** bei 1718 und 1680 cm^{-1}

erscheinen, weist die Verschiebung der Ketobande um 20 cm^{-1} nach kleineren Wellenzahlen auf eine Konjugation mit dem Cyclopropanring hin; eine Verschiebung der Lactam-CO-Bande fehlt dagegen.



Da die Struktur mit Cyclopropanonring wegen der bekannten Instabilität derartiger Verbindungen ausgeschlossen werden kann, erscheint Formulierung **18** für das neue Keton unter der Annahme gesichert, daß keine Gerüstumlagerung stattgefunden hat. Man erhält das Keton auch durch Erhitzen von **13** mit Kalium-*tert*-butylat in DMSO¹⁹⁾, aber nur in geringer Ausbeute¹⁶⁾.

Die 2,4-Dinitrophenylhydrazone von **18** und **6** haben langwellige UV-Maxima etwa gleicher Intensität bei 361 bzw. 358 nm, beide im Bereich gesättigter Ketone. Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig bleibt **17** unverändert, dagegen nimmt das Keton **18** mit Platin in Methanol glatt 1 Moläquiv. Wasserstoff auf unter Bildung eines einheitlichen Alkohols, den man auch durch Reduktion mit Raney-Nickel oder Natriumborborat erhält. Mit den Stereomodellen nach *Dreiding* lassen sich die 1,7-Cycloerythrine ohne weiteres aufbauen; wegen der stark zueinander hingeneigten Ringe A und B wird der Wasserstoff bei der Hydrierung oder Reduktion sicher von der weniger behinderten α -Seite her an die Carbonylgruppe angelagert unter Bildung des β -Alkohols **19**. Eine Bestätigung liefert das IR-Spektrum des Alkohols, in dem die auffallend scharfe OH-Bande bis 3360 und die Lactambande aus der Normallage zwischen 1665–1680 bis 1648 cm^{-1} verschoben sind. Nach dem Modell beträgt der günstigste Abstand für die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke der β -ständigen OH-Gruppe zum Sauerstoff der Lactamgruppe 160 pm. Zur Charakterisierung von **19** dient das Acetat **20**.

Wie zu erwarten, erscheinen in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **17**–**19** die Signale der aromatischen Protonen in normaler Lage, ähnlich denen des Lactams **1**. Für das Vorliegen eines Cyclopropanringes geben die IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine eindeutige Auskunft, auf spektroskopischem Wege läßt sich das Problem aber durch Messungen

im nahen Infrarot lösen. Nach *Meinwald*²⁰⁾ haben NIR-Spektren für Methinprotonen am Cyclopropanring Banden im engen Bereich von 1.64–1.68 μ . Erforderlich sind allerdings Messungen von Differenzspektren gegen die entsprechenden cyclopropanfreien Verbindungen, da im kritischen Bereich auch Aromatenprotonen absorbieren. An folgenden Beispielen wurden Differenzspektren in Chloroform gemessen und Banden hoher Intensität für Methinprotonen am Cyclopropanring gefunden: **18** gegen **6** bei 1.675, **19** gegen 2 β -Hydroxy-15,16-dimethoxy-*cis*-erythrinan-8-on⁶⁾ bei 1.678 und **21** gegen **15** bei 1.668 μ .

Die NIR-Differenzspektren stützen ebenso wie die Fragmentierungsschemata der Massenspektren die Annahme, daß in den Cycloderivaten das Erythrinagerüst unverändert vorliegt. An dem Keton **18** und dem Alkohol **19** seien die Spektren kurz erläutert: In **18** ist der Molekülpeak M^+ bei m/e 313 gleichzeitig der Basispeak, es folgt das Radikal-Ion m/e 257 (93%) mit der Formulierung **23**, entstanden durch Homolyse der Bindung von C-4 nach C-5 und Abspaltung von C_2H_4 und CO; die weitere Abspaltung eines H-Atoms führt zum Ion m/e 256 (38%). Bei **19** hat M^+ noch die relative Intensität von 60%, gefolgt von m/e 287 (59%) für $M^+ - 28$ und dem als Basispeak auftretenden Ion m/e 258 mit der Formulierung **24**, das nach dem metastabilen Ion $m^* 232$ aus dem Übergang $287 \rightarrow 258$ hervorgeht. In beiden Spektren findet man die typischen Fragment-Ionen **25** und **26** für m/e 244 und 242.

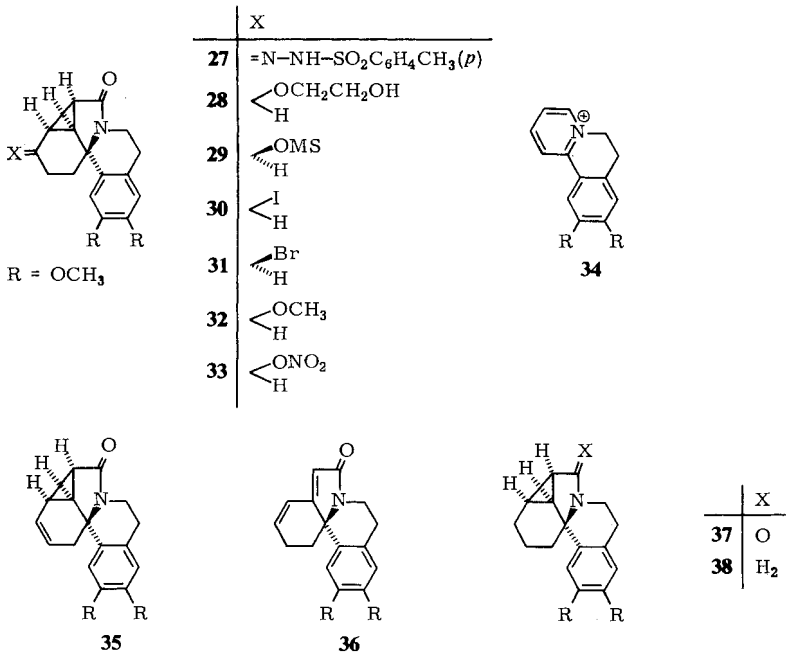
Zum Abschluß dieses Teiles sei das früher dargestellte 2,7-Cyclooxid **22** genannt²¹⁾, dessen Ring A die Wannenförmigkeit einnimmt, die zum Brückenschlag von C-2 und C-3²²⁾ nach C-7 erforderlich ist. Auch bei dem hier beschriebenen Ringschluß zum 1,7-Cycloderivat **17** wird der Ring A im Übergangszustand die Wannenförmigkeit mit axialem Brom einnehmen, so daß der Angriff des Anions, das nach Entfernung des β -Protons an C-7 entsteht, in idealer Weise coplanar und *trans* unter Bildung des Cyclopropanringes erfolgen kann.

Der Abbau zum Grundgerüst

Um die chemischen Eigenschaften der neuen Cycloderivate kennen zu lernen, sollen die Carbonylgruppen von **18** schrittweise entfernt werden, zuerst durch *Wolff-Kishner*-Reduktion zum Cyclolactam **37** und anschließend durch Reduktion mit Lithiumalanat zur Cyclobase **38**. Das Vorhaben scheitert schon im ersten Schritt, da anstelle der erwarteten Verbindung das bekannte Δ^1 -Olefin **10**⁶⁾ unter Öffnung des Cyclopropanringes entsteht. Auch die elegante Variante nach *Cram*²³⁾ führt zum gleichen Olefin. Trotzdem ist das Ergebnis wertvoll, da die Erhaltung des Erythrinagerüsts nachgewiesen und damit der abschließende Beweis für die Konstitution der Cycloverbindungen erbracht ist.

Die bei den NIR-Spektren schon erwähnten Dithioethylenacetale **21** und **15** lassen sich aus den Ketonen **18** und **6** leicht bereiten; in ihren IR-Spektren fehlt jeweils die Schwingung der Ketogruppe. Mit deaktiviertem Raney-Nickel in Ethanol bleibt **21** sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 120°C im Autoklaven unverändert. Mit aktivem Raney-Nickel beginnt die Reduktion oberhalb von 50°C, verläuft dann aber ohne faßbare Zwischenstufen bis zum gesättigten Lactam **1**.

Die Reduktion der *p*-Toluolsulfonylhydrazone nach *Caglioti*²⁴⁾ führt auch nicht weiter. Beim Erwärmen von **18** mit *p*-Toluolsulfonylhydrazin in Methanol scheidet sich das schwer lösliche Hydrazon **27** in reiner Form ab. Aber auch hier liefert die Reduktion mit



Natriumboratan in Dioxan nur das Δ^1 -Olefin **10**. Setzt man **27** nach *Bamford* und *Stevens*²⁵⁾ mit Natrium in Ethylenglycol bei 150°C um, so bilden sich zwei Produkte und zwar wiederum **10** und dazu der Halbether **28** mit Ethylenglycol; das erwartete Cycloolefin **35** entsteht nicht. Anomal verlaufende Spaltungen von *p*-Toluolsulfonylhydrazonen sind beschrieben²⁶⁾.

Wir haben dann versucht, vom Alkohol **19** ausgehend zum Ziel zu gelangen. Dazu wird die Hydroxygruppe über das Mesylat **29** nach *Finkelstein* gegen Iod ausgetauscht, wobei ein Gemisch der epimeren Iodide **30** als Harz anfällt. Man reduziert direkt mit Zinkstaub in Ethanol, erhält aber nur das Olefin **10**.

Aus **19** wird mit Phosphortribromid in Benzol das Bromid **31** dargestellt, dessen β -ständiges Brom²⁷⁾ sehr reaktionsfähig ist. Nach Umsetzung mit Silbernitrat in Methanol entsteht der Methylether **32** und der Salpetersäureester **33**, beide mit unbekannter Stereochemie an C-2. Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in Methanol nach *Busch* und *Stöve*²⁸⁾ nimmt **31** spontan ein erstes Moläquiv. Wasserstoff auf, danach langsam ein zweites. Bricht man die Reaktion nach Aufnahme des ersten Moläquiv. Wasserstoff ab und arbeitet auf, so erhält man als einziges Hydrierungsprodukt wiederum **10**, hydriert man bis zum Stillstand, so erhält man **1**.

Der Cycloalkohol **19** ist gegenüber verdünnten Säuren beständig, eine Umlagerung zu dem entsprechenden Homoallylalkohol wird nicht beobachtet, offenbar unterdrückt die starke Polarisierung der Lactamgruppe die Ausbildung eines Homoallylkations mit der Ladung an C-7.

Dagegen führt die Auflösung von **19** in konz. Schwefelsäure zur Wasserabspaltung unter Bildung des gut kristallisierenden Cycloolefins **35** in hoher Ausbeute. Die Verbin-

dung der Summenformel $C_{18}H_{19}NO_3$ ist isomer mit dem früher dargestellten Dienlactam **36**²⁹⁾, hat jedoch ganz andere Eigenschaften. Das 1H -NMR-Spektrum besitzt nur ein Multiplett für 2 Olefinprotonen zentriert bei 5.85 ppm, entsprechend zeigt das IR-Spektrum nur eine Bandengruppe mittlerer Intensität für eine disubstituierte *cis*-Doppelbindung bei 675, 658 und 644 cm^{-1} . Das UV-Spektrum mit Maxima bei 204 und 284 nm entspricht den Spektren einfacher Olefinlactame mit isolierter Doppelbindung⁶⁾, während **36** ein intensives Maximum bei 239 nm aufweist. Das Modell von **35** zeigt auch keine Möglichkeit zur Konjugation zwischen Doppelbindung, Cyclopropanring und Lactamcarbonyl.

Das Verhalten von **35** bei der katalytischen Hydrierung ist für die geplanten Abbaureaktionen entscheidend. Bei Hydrierungen mit Platin in Eisessig oder Platin bzw. Palladium in Methanol kommt die Wasserstoffaufnahme erst nach 1.4 bis 1.6 Moläquiv. zum Stillstand. Das Hydrierungsprodukt ist dann vorwiegend **1** oder ein schwer trennbares Gemisch von **1** und **10**. Das unerwünschte Ergebnis bestätigt aber wieder die Formel **35** für das Cycloolefin mit intaktem Erythrinangerüst.

Im Gegensatz zu dem vorstehenden Verlauf nimmt **35** bei der Hydrierung mit 10proz. Palladium-Kohle in Essigester nur 1 Moläquiv. Wasserstoff auf und liefert ein einheitliches Hydrierungsprodukt, in dessen 1H -NMR-Spektrum das Multiplett für die Olefinprotonen des Ausgangsmaterials fehlt. In der neuen Verbindung $C_{18}H_{21}NO_3$ muß daher das gesuchte 1,7-Cyclolactam **37** vorliegen, das sich dem direkten Zugriff so hartnäckig entzogen hat. Im Vergleich mit den von uns früher dargestellten isomeren Olefinlactamen der *cis*-Erythrinanreihe hat **37** mit 166°C den höchsten Schmelzpunkt.

Die Massenspektren von **35** und **37** zeigen erneut die Stabilität der Cycloderivate, deren Molekülpeak gleichzeitig der Basispeak ist; neben anderen treten auch hier die Fragmentionen **25** und **26** auf.

In den IR-Spektren von **35** und **37** erscheinen die CO-Lactambanden bei 1665 cm^{-1} ; sie liegen im Vergleich mit dem gesättigten Lactam **1** um 15 cm^{-1} bei kleineren Wellenzahlen. Diese Verschiebung beruht sicher nicht auf einem konjugierenden Effekt des Cyclopropanrings, da die anderen Cycloderivate entsprechende Banden bei 1686–1688 (**17**, **33**) und 1680 cm^{-1} (**18**, **31**) haben. Es ist anzunehmen, daß die Lage der CO-Lactam Bande empfindlich auf Veränderungen in der Konformation des Ringsystems reagiert.

Zur Bestätigung der Konstitution und zur weiteren Charakterisierung sind die Daten der ^{13}C -NMR-Spektren für die Cyclolactame **35** und **37** in Tab. 2 zusammengestellt. Beim Vergleich erkennt man, daß die Doppelbindung in **35** nur geringen Einfluß auf die chemische Verschiebung von C-1 hat; da in beiden Verbindungen C-7 durch die benachbarte CO-Gruppe am weitesten nach tiefem Feld verschoben wird³⁰⁾ und C-6 die geringste Veränderung erfährt, kann die Zuordnung für alle C-Atome der Cyclopropanringe in beiden Verbindungen getroffen werden.

Zum Abschluß wird die Lactamgruppe von **37** mit Lithiumalanat zur 1,7-Cyclobase **38** reduziert. Das 1H -NMR-Spektrum der Base zeigt die Signale der Aromatenprotonen bei 6.79 und 6.56, die der beiden Methylethergruppen bei 3.89 und 3.85 ppm, ferner ein Multiplett für 6 Protonen der Benzyl- und der α, α' -Stellungen neben dem Stickstoff bei 3.2–2.7 und ein Multiplett der restlichen 9 Protonen bei 1.8–1.0 ppm. Im Massenspektrum der Base tritt der Molekülpeak M^+ bei *m/e* 285 nur noch mit sehr geringer Intensität auf. Der Basispeak bei *m/e* 242 entsteht durch H-Übertragung und Ausstoß eines C_3H_7 -

Tab. 2. ¹³C-NMR-Daten von **13**, **35** und **37** in CDCl₃ (δ-Werte, TMS als innerer Standard)

C-Atom ^{a)}	13	M ^{b)}	35	M	37	M
1	61.42	d	25.41	d	26.13	d
2	106.84	s	122.38	d	18.00	t*
3	35.29	t	127.38	d	17.29	t*
4	30.61	t	34.25	t*	32.88	t
5	65.12	s	60.12	s	58.75	s
6	47.44	d	18.91	d	18.98	d
7	37.63	t	29.70	d	27.68	d
8	177.55	s	170.01	s	171.05	s
10	33.21	t	33.40	t*	33.47	t
11	25.35	t	28.01	t	27.88	t
12	126.34	s	125.95	s	125.49	s
13	131.54	s	131.86	s	135.49	s
14	107.75	d	108.14	d	108.01	d
15	147.66	s	148.11	s	148.05	s
16	148.44	s	148.11	s	148.05	s
17	112.24	d	112.11	d	112.11	d
18 ^{c)}	56.35	q*	56.15	q**	56.22	q**
19 ^{e)}	55.89	q*	55.89	q**	55.96	q**
20 ^{d)}	66.48	t**				
21 ^{d)}	65.71	t**				

Mit Stern und Doppelstern bezeichnete Daten sind austauschbar.

^{a)} Bezifferung des Erythrinagerüsts nach Formel 1. — ^{b)} Multiplizitäten der ¹H-off-resonance-Entkopplung. — ^{c)} Methoxygruppe. — ^{d)} Ethylenacetalgruppe.

Radikals; dem sehr stabilen Ion wird die Formel **34** zugeschrieben. Zur Charakterisierung der öligen Base dient ein Pikrat, das in zwei Modifikationen kristallisiert.

Beim Vergleich der ¹H-NMR-Spektren aller hier beschriebenen 1,7-Cycloerythrine fällt die Verteilung der Signale im Bereich von 1.5 bis 3.5 ppm auf. Man findet mit Ausnahme von **35** zwei von einander getrennte Multipletts, die für das Vorliegen der Cyclostruktur sprechen. Bei den normalen *cis*-Erythrinanen sind diese Multipletts breiter und erstrecken sich meist über den gesamten Bereich.

Die Anwendung vorstehender Verfahren zur Synthese von Erythrina-Alkaloiden soll weiter untersucht werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium, Kronach, von Frau Ilse Beetz ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Zur Säulenchromatographie (SC) dient Aluminiumoxid nach Brockmann. Bei Destillationen beziehen sich die Temp.-Angaben auf Badtemperatur. „Wie üblich aufgearbeitet“ heißt: mit dem Lösungsmittel wiederholt ausgeschüttelt, vereinigte Ausschüttlungen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und Filtrat abgedampft. — UV: Spektrometer RPQ 20 A der Fa. Zeiss. — IR: Gitterspektrophotometer 421 der Fa. Perkin-Elmer. — ¹H-NMR: Varian A-60. — ¹³C-NMR: Bruker HX 90–15". — MS: Atlas CH 4 mit Festkörperionenquelle bei 70 eV.

1-Hydroxyimino-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-2,8-dion (**9**): In eine auf 50°C erwärmte Lösung von 500 mg (1.59 mmol) 15,16-Dimethoxy-*cis*-erythrinan-2,8-dion (**6**)³⁾ in 30 ml 96proz. Ethanol tropft man unter Rühren 1 ml Isoamylnitrit ein und danach 0.2 ml konz. Salzsäure. Man prüft den Reaktionsverlauf mit Kaliumiodid-Stärkepapier und fügt noch etwas Isoamylnitrit zur vollständigen Umsetzung hinzu. Nach 2 h wird der Niederschlag abgesaugt, mit Ether gewaschen und aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 253–255°C, Ausb. 388 mg (71%). – IR (KBr): 3230 (OH), 3150–2500 (breiter Trog für chelierte OH-Bande), 1705 (C=O Keton), 1660 cm⁻¹ (C=O Lactam).

C₁₈H₂₀N₂O₅ (344.4) Ber. C 62.78 H 5.85 N 8.14 Gef. C 62.22 H 6.11 N 8.05

15,16-Dimethoxy-cis-erythrinan-1,8-dion (**8**): Eine Lösung von 200 mg **9** und 0.3 ml Hydrazinhydrat in 20 ml Diethylenglycol wird 4 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend erhitzt man unter N₂ 8 h auf 100 und 2 h auf 150°C. Nach Erkalten wird die rote Lösung in Wasser gegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (218 mg) wird in 25 ml Ethanol und 6 ml 6 N HCl 5 h unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung gießt man wiederum in Wasser, schüttelt mehrmals mit Chloroform aus, wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt (190 mg) wird durch SC (Al₂O₃ Woelm neutral, Benzol/1% Methanol) gereinigt. Aus den ersten Eluatfraktionen werden Kristalle vom Schmp. 155–156°C (aus Ethanol) erhalten, Ausb. 62 mg (34%). Die Substanz stimmt nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **8** überein (Lit.⁵⁾ Schmp. 157°C).

2-Acetoxy-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-1-en-8-on (**11**): 1.00 g (2.85 mmol) **6**, 0.10 g *p*-Toluolsulfonsäure und 30 ml Acetanhydrid werden 6 h auf 160°C erhitzt. Man dampft das überschüss. Acetanhydrid i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Chloroform auf, wäscht einmal mit 1 N NaOH, zweimal mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Reinigung durch SC (Al₂O₃, Benzol/0.3% Methanol) erhält man Kristalle: Schmp. 164°C (aus Aceton/Ether), Ausb. 0.79 g (70%). – IR (KBr): 1750 (C=O Ester), 1685 (C=O Lactam), 1250–1225 cm⁻¹ (Acetat).

C₂₀H₂₃NO₅ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 Gef. C 67.21 H 6.37 N 3.99

15,16-Dimethoxy-cis-erythrinan-2,8-dion-2-ethylenacetal (**12**): 5.00 g (15.8 mmol) **6**³⁾ werden in 100 ml Benzol mit 5 ml Ethylenglycol und 0.10 g *p*-Toluolsulfonsäure 10 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Ether kristallisiert: Schmp. 114°C, Ausb. 4.94 g (87%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.80 (s, 14-H), 6.57 (s, 17-H), 4.13 (mc, 10-H), 3.98 (s, 4H für OCH₂CH₂O), 3.82/3.80 (2s, 2 × OCH₃), 3.25–2.25 (m, 5H), 2.25–1.6 (m, 7H); ([D₆]DMSO): δ = 6.74 (s, 14-H), 6.67 (s, 17-H), 4.0 (mc, 10-H), 3.91 (s, 4H für OCH₂CH₂O).

C₂₀H₂₅NO₅ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.67 H 6.99 N 3.82
Molmasse 356 (dampfdruckosmetr. in CHCl₃)

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Fällung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Methanol/Schwefelsäure: Schmp. 187–189°C (aus Methanol). – UV (CH₃OH): λ_{max} 358 nm (lg ε 4.28).

Hydrolyse: 100 mg **12** werden in 20 ml Methanol und 10 ml 5 N H₂SO₄ 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Aufarbeitung erhält man Kristalle vom Schmp. 163°C (aus Methanol), mit dem Ausgangsmaterial **6** übereinstimmend.

1α-Brom-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-2,8-dion-2-ethylenacetal (**13**): 9.50 g (26 mmol) **12** werden in 100 ml wasserfreiem THF mit 19.60 g (52 mmol) Phenyltrimethylammonium-tribromid³¹⁾ nach Marquet und Mitarbb.⁷⁾ bromiert und nach der Lit.-Vorschrift aufgearbeitet. Das rohe Bromierungsprodukt kristallisiert spontan und wird zweimal aus Methanol umkristallisiert: Schmp. 222°C, Ausb. 6.81 g (59%). – IR (KBr): 3050, 3030, 1695 (C=O Lactam), 1515, 1260, 1225, 1143, 1123, 1028, 880 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.71 (s, 14-H), 6.48 (s, 17-H), 4.5–4.0

(m, 6H für 1 β -H, 10-H und OCH₂CH₂O), 3.92/3.84 (2s, 2 \times OCH₃), 3.3–1.7 (m, 10H); ([D₆]DMSO): 6.68 (s, 14-H), 6.62 (s, 17-H), 4.18 (d, 1-H, $J = 11.5$ Hz), 4.05 (mc, 5H für 10-H und OCH₂CH₂O), 3.75/3.70 (2s, 2 \times OCH₃), 3.3–1.4 (m, 10H). – ¹³C-NMR: vgl. Tab. 2. – MS: m/e 439/437 (1:1, 27%, M⁺), 358 (100, M – Br), 340/338 (1:1, 3, M – C₅H₇O₂), 330 (40), 314 (11), 258 (28), 245 (46), 244 (26).

C₂₀H₂₄BrNO₅ (438.3) Ber. C 54.80 H 5.52 Br 18.28 N 3.20
Gef. C 54.68 H 5.48 Br 18.42 N 3.23

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 1 β ,15,16-Trimethoxy-cis-erythrinan-2,8-dion: Das nach Erwärmen von **13** mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Methanol/Schwefelsäure ausgefallene Kristallgemisch wird durch SC (Al₂O₃, Benzol/2% Methanol) aufgetrennt; die ersten Mischfraktionen sind bromhaltig, die nachfolgenden bromfrei und einheitlich: Schmp. 244°C (aus Benzol). – UV (CH₃OH): λ_{\max} 351 nm (lg ϵ 4.58).

C₂₅H₂₇N₅O₈ (525.5) Ber. C 57.14 H 5.18 N 13.33 Gef. C 56.78 H 5.13 N 13.58

Reduktion: 100 mg **13** werden mit etwa 1 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel in 40 ml Ethanol mit Wasserstoff im Autoklaven bei 100°C und 100 at reduziert. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert der Rückstand aus Ether: Schmp. 114°C, Ausb. 38 mg, übereinstimmend mit dem Ausgangsmaterial **12**.

Hydrolyse zu 1 β -Brom-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-2,8-dion (16): 500 mg (1.14 mmol) **13** werden in 70 ml Methanol mit 20 ml 75proz. Schwefelsäure 30 min auf dem Dampfbad erhitzt. Man rührt weiter bis zum Erkalten, dampft das Methanol i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Wasser und Chloroform auf und arbeitet wie üblich auf. Das Reaktionsprodukt kristallisiert aus Ether: Schmp. 181°C, Ausb. 240 mg (53%).

C₁₈H₂₀BrNO₄ (394.3) Ber. C 54.83 H 5.11 Br 20.27 N 3.55
Gef. C 54.52 H 5.18 Br 20.13 N 3.58³²⁾

15,16-Dimethoxy-cis-erythrinan-2-on (7): 500 mg (1.4 mmol) **12** werden in 50 ml wasserfreiem Dioxan mit 620 mg LiAlH₄ reduziert. Man rührt 5 h bei Raumtemp., zerlegt in bekannter Weise³³⁾, isoliert die Rohbase und destilliert bei 150°C/0.1 Torr: langsam erstarrendes Öl, Ausb. 430 mg (89%). Anschließend werden 410 mg des Destillats in 35 ml Methanol und 10 ml konz. Salzsäure 1 h auf dem Dampfbad erhitzt. Die erkalte Lösung wird mit 6 N NaOH alkalisch gemacht, das Methanol i. Vak. entfernt und die Base in Ether aufgenommen. Das Rohprodukt destilliert bei 120°C/0.02 Torr und liefert eine ölige Base, Ausb. 240 mg (67%). – IR (Film): 1710 (C=O Keton), 1620, 1520, 1460, 1365, 1255, 1230, 1150, 1110, 1030, 865, 788 cm⁻¹.

Pikrat: Schmp. 234°C (aus Methanol).

C₁₈H₂₃NO₃ · C₆H₃N₃O₇ (530.5) Ber. C 54.34 H 4.94 N 10.56 Gef. C 54.21 H 4.81 N 10.69

1 α -Brom-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-2-on-ethylenacetal (14): 1.04 g (2.38 mmol) **13** werden mit 1.0 g LiAlH₄ in 70 ml wasserfreiem Dioxan 4 h bei Raumtemp. gerührt. Man arbeitet wie vorstehend auf und kristallisiert die Rohbase zweimal aus Ether: Schmp. 143–145°C, Ausb. 0.65 g (66%); die Beilsteinprobe ist positiv. – IR (KBr): 1620, 1510, 1470, 1250, 1220, 1130, 1040, 1020, 862, 788, 708 cm⁻¹.

C₂₀H₂₆BrNO₄ (424.3) Ber. C 56.65 H 6.16 N 3.30 Gef. C 56.37 H 6.26 N 3.20

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-2,8-dion-2-ethylenacetal (17): In eine Lösung von 15.0 g Kaliumhydroxid in 100 ml Diethylenglycol werden bei 100°C 6.00 g (12.5 mmol) **13** in fester Form unter Rühren eingetragen; anschließend erhitzt man auf 180–190°C und hält die Temp. 1.5 bis 2 h. Nach Erkalten wird die Lösung in 500 ml Wasser eingegossen, mit insgesamt 500 ml Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt kristallisiert beim Anreiben mit Methanol und liefert nach wiederholter Kristallisation aus Methanol/Ether

klare Rhomboeder vom Schmp. 190°C, Ausb. 3.94 g (80%). — IR (KBr): 3030, 1686 (C=O Lactam), 1512, 1430, 1369, 1260, 1152, 1100, 1032, 908, 861 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.78 (s, 14-H), 6.64 (s, 17-H), 4.45–4.1 (m, 10-H), 4.09 (s, 4H für OCH₂CH₂O), 3.90/3.87 (2s, 2 × OCH₃), 2.95–2.5 (m, 4H), 2.3–1.5 (m, 6H). — MS: *m/e* 357 (97%, M⁺), 329 (60, M – C₂H₄), 314 (100, M – C₂H₂O), 301 (14), 283 (76), 271 (65), 270 (50), 257 (58), 244 (50), 242 (22), 229 (21), 214 (40).

C₂₀H₂₃NO₅ (357.4) Ber. C 67.21 H 6.49 N 3.92 Gef. C 66.54 H 6.34 N 3.96

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-2,8-dion (**18**): 3.00 g (8.4 mmol) **17** werden in 100 ml Methanol und 20 ml 5 N H₂SO₄ 12 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in Wasser und Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt kristallisiert aus Methanol in Prismen vom Schmp. 200°C, Ausb. 2.32 g (91%). — IR (KBr): 3080, 3055, 3020, 1698 (C=O Keton), 1680 (C=O Lactam), 1517, 1421, 1260, 1213, 1134, 1019, 838, 785 cm⁻¹. — NIR-Differenzspektrum (CDCl₃): 10proz. Lösung gegen 10proz. Lösung von **6**, intensive Bande bei 1.675 μ. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.82 (s, 14-H), 6.67 (s, 17-H), 4.5–4.1 (m, 10-H), 3.93/3.88 (2s, 2 × OCH₃), 3.2–2.75 (m, 4H), 2.5–1.9 (m, 6H). — MS: *m/e* 313 (100%, M⁺), 285 (24, M – 28), 257 (93, M – 56), 256 (38), 244 (10), 242 (20).

C₁₈H₁₉NO₄ (313.4) Ber. C 68.99 H 6.11 N 4.47 Gef. C 68.76 H 6.10 N 4.67

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 255°C (aus Methanol). — UV (CH₃OH): λ_{max} 361 nm (lg ε 4.20).

C₂₄H₂₃N₅O₇ (493.5) Ber. C 58.42 H 4.70 N 14.19 Gef. C 58.26 H 4.71 N 14.18

2β-Hydroxy-15,16-dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-8-on (**19**): a) 56.5 mg **18** werden in 5 ml Methanol reinst mit 25 mg PtO₂ nach Adams (vorreduziert) und mit Wasserstoff geschüttelt. In 4 min werden 4.33 ml Wasserstoff aufgenommen (ber. 4.28 ml). Schmp. 222°C (aus Essigester), Ausb. 38.0 mg.

b) 1.53 g **18** werden in 50 ml Ethanol mit etwa 2 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel und Wasserstoff im Autoklaven bei 50°C und 50 at hydriert. Nach Aufarbeitung und Kristallisation aus Essigester: Schmp. 222°C, Ausb. 1.19 g (78%).

c) 0.65 g **18** werden in 50 ml 95proz. Ethanol mit 0.33 g Natriumboranat 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird die Lösung kurz aufgeköcht, mit 2 N Essigsäure auf pH 6 eingestellt und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Benzols wird der Rückstand aus Essigester kristallisiert: Schmp. 222°C, Ausb. 0.62 g (87%).

Die vorstehend erhaltenen Verbindungen mit den Schmp. 222°C stimmen überein. — IR (KBr): 3360 (OH), 3055, 1648 (C=O Lactam), 1260, 1210, 1138, 1110, 1070, 1015 cm⁻¹. — NIR-Differenzspektrum (CDCl₃): 10proz. Lösung gegen 10proz. Lösung von 2β-Hydroxy-15,16-dimethoxy-cis-erythrinan-8-on⁶⁾, intensive Bande bei 1.678 μ. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.77 (s, 14-H), 6.63 (s, 17-H), 4.7–4.0 (m, 2H für 2α-H und 10-H), 3.92/3.87 (2s, 2 × OCH₃), 3.40 (OH, austauschbar mit D₂O), 3.0–2.4 (m, 4H), 2.25–1.75 (m, 6H). — MS: *m/e* 315 (60%, M⁺), 287 (59), 272 (9), 258 (100), 244 (23), 242 (15).

C₁₈H₂₁NO₄ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 67.72 H 6.61 N 4.46

Acetat **20**: Mit Acetanhydrid/Pyridin, Schmp. 164°C (aus Methanol). — IR (KBr): 1730 (C=O Ester), 1678 cm⁻¹ (C=O Lactam). — MS: *m/e* 357 (84%, M⁺), 287 (100).

Wolff-Kishner-Reduktion des Ketons **18**: a) 200 mg **18**, 200 mg Kaliumhydroxid und 1 ml Hydrizinhydrat werden in 20 ml Diethylenglycol unter N₂ und Rühren 6 h auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird in Wasser gegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (225 mg) wird durch SC (Al₂O₃, Chloroform/0.1% Methanol) gereinigt. Als Hauptfraktion werden 130 mg Harz eluiert; nach Kristallisation aus Ether Schmp. 134°C, Ausb. 105 mg. Die Substanz stimmt nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **10** überein (Lit.⁶⁾ Schmp. 134–136°C).

b) 280 mg **18** werden in 20 ml Ethanol mit 2 ml Hydrazinhydrat 3 h auf 100°C erhitzt. Nach Abdampfen des Ethanols wird der Rückstand in Wasser und Chloroform aufgenommen und das Hydrazon (408 mg) wie üblich isoliert. Eine Lösung des Hydrazons in 10 ml wasserfreiem DMSO wird innerhalb von 4 h zu einer Lösung von 500 mg frisch sublimiertem Kalium-*tert*-butylat in 5 ml wasserfreiem DMSO unter Rühren zuge tropft. Unter lebhafter N₂-Entwicklung entsteht eine tiefrote Lösung, die nach weiteren 2 h in Wasser gegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet wird. Das Rohprodukt wird durch SC (Al₂O₃, Benzol/0.4% Methanol) gereinigt. Das Hauptprodukt kristallisiert aus Ether, Schmp. 133–135°C, Ausb. 120 mg. Die Substanz stimmt nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **10** überein (s. o.).

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-2,8-dion-2-ethylendithioacetal (21): Zu einer Lösung von 200 mg (0.638 mmol) **18** in 2.5 ml Eisessig und 0.3 ml 1,2-Ethandithiol tropft man 0.2 ml Bortrifluorid-Etherat hinzu und läßt 1 h bei Raumtemp. stehen. Man gießt in Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und arbeitet auf. Das Rohprodukt kristallisiert aus Benzol/Ether: Schmp. 240–241°C, Ausb. 195 mg (78%). — NIR-Differenzspektrum (CDCl₃): 10proz. Lösung gegen 10proz. Lösung von **15**, intensive Bande bei 1.668 µ.

15,16-Dimethoxy-cis-erythrinan-2,8-dion-2-ethylendithioacetal (15): Aus 400 mg (1.27 mmol) **6**³⁾ wird das Thioacetal wie vorstehend gewonnen; Schmp. 139–141°C (aus Ether), Ausb. 373 mg (67%).

Entschwefelung von 21: a) 90 mg **21** werden in 30 ml Ethanol mit etwa 0.5 g desaktiviertem Raney-Nickel (1 h in Aceton gekocht) 15 h bei Raumtemp. gerührt: die DC-Analyse zeigt nur Ausgangsmaterial. Auch Erhitzen der Mischung im Autoklaven auf 120°C führt zu keiner Umsetzung.

b) 90 mg **21** werden in 30 ml Ethanol mit etwa 0.5 g aktivem Raney-Nickel 10 h bei Raumtemp. gerührt: die DC-Analyse zeigt nur Ausgangsmaterial. Auch 4stdg. Erwärmen auf 50°C führt zu keiner Umsetzung. Nach Zufügen von weiteren 0.5 g aktivem Katalysator wird nochmals 2 h auf 60°C erwärmt: nach DC-Analyse ist jetzt der Fleck des Ausgangsmaterials verschwunden. Man filtriert vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und kristallisiert den Rückstand mehrmals aus Ether: Schmp. 117°C. Die Kristalle stimmen nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **1** überein (Lit.³⁴⁾ Schmp. 117–118°C).

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-2,8-dion-2-p-toluolsulfonylhydrazon (27): 500 mg (1.60 mmol) **18** werden mit 350 mg (1.88 mmol) *p*-Toluolsulfonylhydrazin in 20 ml Methanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Der sehr schwer lösliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet: Schmp. 241°C (Zers.), Ausb. 750 mg (98%).

Reduktion von 27 mit Natriumborantat: 200 mg **27** und 1.0 g Natriumborantat werden in 50 ml Dioxan 12 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Wasser und verd. Schwefelsäure auf, schüttelt mit Chloroform aus und arbeitet auf. Nach Chromatographieren (Al₂O₃, Benzol/0.5% Methanol) kristallisiert das Hauptprodukt spontan aus Ether: Schmp. 134°C, Ausb. 54 mg. Die Substanz stimmt nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **10** überein (Lit.⁶⁾ Schmp. 134–136°C).

Umsetzung von 27 mit Natrium in Ethylenglycol: 150 mg **27** werden in 10 ml einer Lösung von 1.50 g Natrium in 50 ml Ethylenglycol 1 h auf 150°C erhitzt. Nach Erkalten gießt man die dunkelbraune Lösung in Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und arbeitet auf. Das Rohprodukt (136 mg) wird durch SC (Al₂O₃, Benzol/0.1% Methanol) in zwei Fraktionen aufgetrennt, von denen die erste aus Ether Kristalle vom Schmp. 134°C liefert (Ausb. 34 mg), die wiederum mit **10** übereinstimmen (s. o.).

2-(2-Hydroxyethoxy)-15,16-dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-8-on (28): Die zweite Fraktion der vorstehenden chromatographischen Trennung liefert ein Harz (76 mg), das nach Destillation

bei 220°C/0.005 Torr aus siedendem Ether kristallisiert: Schmp. 132–134°C, Ausb. 54 mg. – IR (KBr): 3400 (OH), 1655 cm⁻¹ (C=O Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.76 (s, 14-H), 6.60 (s, 17-H), 4.5–3.95 (m, 3H), 3.91/3.85 (2s, 2 × OCH₃), 3.74 (s, 4H für –OCH₂CH₂OH), 3.0–2.25 (m, 4H), 2.25–1.5 (m, 6H). – MS: m/e 359 (40%, M⁺), 331 (28), 299 (78), 286 (100), 258 (31), 244 (13), 242 (16).

C₂₀H₂₅NO₅ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.76 H 6.98 N 4.08

Methansulfonat 29: Man löst 300 mg (0.95 mmol) **19** in 5 ml wasserfreiem Pyridin und tropft 0.4 ml Methansulfonylchlorid langsam zu; die Mischung bleibt 48 h im Kühlschrank stehen. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Chromatographieren (SiO₂, Chloroform/0.5% Methanol) in eine Vorlauffraktion mit 2 Nebenprodukten (77 mg) und eine einheitliche Hauptfraktion (154 mg) aufgetrennt. Das Hauptprodukt kristallisiert nicht und wird direkt weiter umgesetzt.

Iodid 30: 110 mg **29** werden in 20 ml wasserfreiem Aceton mit 1.1 g Natriumiodid (bei 150°C i. Hochvak. getrocknet) 14 h unter Rückfluß erhitzt. Man gießt in Wasser, schüttelt mit Chloroform aus, wäscht die vereinigten Chloroformlösungen mit verd. Natriumthiosulfatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Filtrat ab: 104 mg honiggelbes Harz mit stark positiver Beilsteinprobe.

Reduktion von 30 mit Zinkstaub: 100 mg **30** werden in 50 ml Ethanol und 250 mg Zinkstaub 4 h bei 100°C gerührt. Nach Aufarbeiten wird chromatographiert (Al₂O₃, Benzol/0.4% Methanol) und das Hauptprodukt zweimal aus Ether kristallisiert: Schmp. 134°C, Ausb. 35 mg. Die Kristalle stimmen nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **10** überein (s. o.).

2β-Brom-15,16-dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-8-on (31): 500 mg (1.64 mmol) **19** werden in 75 ml wasserfreiem Benzol suspendiert und durch Zufügen von 20 ml trockenem Chloroform gelöst. In die auf 0°C abgekühlte Lösung tropft man aus einer Mikropipette 0.075 ml = 150 mg (0.60 mmol) Phosphortribromid ein, rührt 12 h bei Raumtemp. und zuletzt 30 min bei 50°C. Man gießt in Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographieren (SiO₂, Chloroform/0.3% Methanol) kristallisiert das Hauptprodukt aus Ether: Schmp. 151 bis 152°C, Ausb. 352 mg (58%); die Beilsteinprobe und Silbernitratreaktion sind positiv. – IR (KBr): 1680, 1610, 1515, 1425, 1260, 1133, 1018, 932, 875, 782 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.80 (s, 14-H), 6.63 (s, 17-H), 4.90 (mc, 2-H), 4.10 (mc, 10-H), 3.95/3.88 (2s, 2 × OCH₃), 3.9–2.5 (m, 4H), 2.2–1.75 (m, 6H). – MS: m/e 379/377 (1:1, 39%, M⁺), 299 (100), 298 (87), 284 (56), 270 (52).

C₁₈H₂₀BrNO₃ (378.3) Ber. C 57.15 H 5.33 Br 21.13 N 3.71

Gef. C 57.03 H 5.29 Br 20.59 N 3.93

Katalytische Hydrierung: 50 mg 10proz. Pd-CaCO₃-Katalysator werden in 5 ml Methanol unter Zufügen eines Tropfens 2 N NaOH mit Wasserstoff vorreduziert. Nach Zugabe von 10.3 mg **31** wird spontan 1 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen und danach ein zweites in 40 min. Man destilliert das Hydrierungsprodukt bei 160°C/0.03 Torr und kristallisiert das Destillat aus Ether: Schmp. 117–118°C, nach Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **1** übereinstimmend (Lit.³⁴⁾ Schmp. 117–118°C). Wird die Hydrierung nach Aufnahme des ersten Moläquiv. Wasserstoff abgebrochen und wie vorstehend aufgearbeitet, so erhält man aus Ether Kristalle vom Schmp. 134°C, übereinstimmend mit **10** (s. o.).

Umsetzung mit Silbernitrat in Methanol: Man versetzt eine Lösung von 159 mg **31** in 20 ml Methanol mit 2 ml einer gesättigten Lösung von Silbernitrat in Methanol und rührt bei Raumtemp. 1 h. Das Filtrat wird abgedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Chromatographieren (SiO₂, Chloroform/1% Methanol) in zwei Fraktionen aufgetrennt.

Salpetersäureester von 2-Hydroxy-15,16-dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-8-on (33): Aus der vorstehenden chromatographischen Trennung werden als erste Fraktion 80 mg halogenfreies Harz isoliert und aus Methanol kristallisiert: Schmp. 202–204°C, Ausb. 61 mg. — IR (KBr): 1688 (C=O Lactam), 1612, 1275 und 866 cm⁻¹ (Nitrat). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.71 (s, 14-H), 6.61 (s, 17-H), 4.4–3.95 (m, 2-H und 10-H), 3.90/3.85 (2s, 2 × OCH₃), 2.9–2.4 (m, 4 H), 2.25–1.7 (m, 6 H).

C₁₈H₂₀N₂O₆ (360.4) Ber. C 59.99 H 5.59 N 7.77 Gef. C 59.93 H 5.56 N 7.70
Molmasse 357 (dampfdruckosmometr. in CHCl₃)

2,15,16-Trimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-8-on (32): Aus vorstehender Chromatographie wird eine zweite Fraktion als Harz isoliert (70 mg) und aus Ether kristallisiert: Schmp. 182–183°C, Ausb. 52 mg. — IR (KBr): 1670 (C=O Lactam), 1520, 1425, 1365, 1260, 1210, 1102, 1093, 876 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.73 (s, 14-H), 6.61 (s, 17-H), 4.4–3.95 (m, 2-H und 10-H), 3.91/3.85 (2s, 2 × OCH₃), 3.45 (s, 2-OCH₃), 2.9–2.4 (m, 4 H), 2.2–1.6 (m, 6 H). — MS: m/e 329 (53%, M⁺), 301 (50), 299 (47), 287 (100), 258 (10), 244 (7), 242 (9).

C₁₉H₂₃NO₄ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25 Gef. C 68.87 H 6.97 N 4.26

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-2-en-8-on (35): Eine Lösung von 600 mg (1.905 mmol) **19** in 30 ml konz. Schwefelsäure läßt man 2 h bei Raumtemp. stehen und neutralisiert dann die tiefrote Lösung durch Eintropfen in eiskalte verd. Natronlauge. Man schüttelt mit Chloroform aus und arbeitet wie üblich auf. Die im UV-Licht stark fluoreszierende Benzollösung des Rohproduktes wird durch SC (Al₂O₃, Benzol/0.5% Methanol) gereinigt und die fluoreszierende Verunreinigung abgetrennt: man gewinnt das Hauptprodukt aus Ether in derben Platten vom Schmp. 171°C, Ausb. 495 mg (87%). — UV (CH₃OH): λ_{max} 204 nm (lg ε 4.79), 284 (3.66), sh 233 (4.00). — IR (KBr): 1665 (C=O Lactam), 1655 (C=C), 1510, 1419, 1354, 1253, 1214, 1138, 1121, 1103, 1014, 871, 800, 760, 705, 675, 658, 644 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.71 (s, 14-H), 6.61 (s, 17-H), 5.85 (mc, 2 H für –CH=CH–), 4.2 (mc, 10-H), 3.91/3.85 (2s, 2 × OCH₃), 3.2–1.7 (m, 8 H). — ¹³C-NMR: vgl. Tab. 2. — MS: m/e 297 (100%, M⁺), 282 (24, M – CH₃), 268 (20, M – C₂H₅), 254 (20), 244 (5).

C₁₈H₁₉NO₃ (297.3) Ber. C 72.70 H 6.44 N 4.71 Gef. C 72.66 H 6.40 N 4.61

Katalytische Hydrierung mit Platin oder Palladium in Methanol: a) 100.3 mg **35** werden mit 20 mg vorreduziertes PtO₂ nach Adams in 40 ml Methanol mit Wasserstoff geschüttelt. In 30 min werden bis zur Sättigung 12.8 ml Wasserstoff aufgenommen (ber. 8.0 ml). Das bei 140°C/0.02 Torr destillierte Hydrierungsprodukt wird mehrmals aus Ether umkristallisiert, dabei steigt der Schmp. bis 117°C, Ausb. 68 mg. Die Kristalle stimmen nach DC-Analyse, Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **I** überein (Lit.³⁴) Schmp. 117–118°C).

b) 100.8 mg **35** werden mit 20 mg 5proz. Pd-Kohle-Katalysator in 40 ml Methanol mit Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme beträgt in 90 min 11.4 ml (ber. 8.1 ml). Das destillierte Hydrierungsprodukt kristallisiert nicht: nach DC-Analyse und ¹H-NMR-Spektrum liegt ein Gemisch von **10** und **I** vor.

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan-8-on (37): 108.1 mg (0.364 mmol) **35** werden mit 30 mg 10proz. Pd-Aktivkohle (Merck) in 30 ml Essigsäure-ethylester mit Wasserstoff geschüttelt. In 10 min wird 1 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels kristallisiert man zweimal aus Ether: Schmp. 166°C, Ausb. 88 mg (81%). — UV (CH₃OH): λ_{max} 204 nm (lg ε 4.73), 284 (3.68), sh 232 (3.92). — IR (KBr): 1665 (C=O Lactam), 1610, 1510, 1425, 1365, 1255, 1212, 1105, 1010, 880, 860, 780 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.71 (s, 14-H), 6.60 (s, 17-H), 4.20 (mc, 10-H), 3.90/3.85 (2s, 2 × OCH₃), 3.2–2.2 (m, 5 H), 2.1–1.0 (m, 7 H). — ¹³C-NMR: vgl. Tab. 2. — MS: m/e 299 (100%, M⁺), 298 (26), 284 (7), 271 (68), 258 (10), 256 (16), 244 (16), 242 (16).

C₁₈H₂₁NO₃ (299.4) Ber. C 72.21 H 7.07 N 4.68 Gef. C 72.04 H 7.04 N 4.80

15,16-Dimethoxy-1,7-cyclo-cis-erythrinan (**38**): 45.0 mg (0.15 mmol) **37** werden mit 20 mg LiAlH₄ in 2 ml 1,2-Dimethoxyethan 12 h bei Raumtemp. gerührt. Man läßt die Mischung in eine mit Ether überschichtete Seignettesalzlösung einfließen, schüttelt mit Ether aus und isoliert die Base wie üblich: Ausb. 35 mg Öl. Nach Reinigung über das Pikrat (s. u.) wird die Base durch Chromatographieren an basischem Al₂O₃ als Öl zurückgewonnen. — IR (Film): 1630, 1520, 1465, 1370, 1253, 1120, 1025, 868, 780 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.79 (s, 14-H), 6.56 (s, 17-H), 3.89/3.85 (2s, 2 × OCH₃), 3.2–2.7 (m, 6H), 1.8–1.0 (m, 9H). — MS: *m/e* 285 (3%, M⁺), 284 (5), 256 (10), 242 (100), 230 (12).

Pikrat: Hellgelbes Kristallpulver, Schmp. 169–171 °C (aus Ethanol) oder dunkelgelbe Würfel, Schmp. 188–190 °C (aus Ethanol).

C₁₈H₂₃NO₂ · C₆H₃N₃O₇ (514.5) Ber. C 56.03 H 5.09 N 10.89 Gef. C 56.24 H 5.10 N 10.82

Literatur

- ¹) XXII. Mitteil.: A. Mondon, E. Oelrich und R. Schickfuß, Chem. Ber. **105**, 2036 (1972).
- ²) G. H. Vilhuber, Dissertation, Univ. Kiel 1965.
- ³) A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Ehrhardt, Chem. Ber. **98**, 46 (1965).
- ⁴) D. Elad und D. Ginsburg, J. Chem. Soc. **1954**, 3052.
- ⁵) A. Mondon und K. Böttcher, Chem. Ber. **103**, 1512 (1970).
- ⁶) A. Mondon, K. F. Hansen, K. Boehme, H. P. Faro, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und K. Böttcher, Chem. Ber. **103**, 615 (1970).
- ⁷) A. Marquet, M. Dvolaitzky, H. B. Kagan, L. Mamlok, C. Quannes und J. Jacques, Bull. Soc. Chim. Fr. **1961**, 1822.
- ⁸) M. Epe, Diplomarbeit, Univ. Kiel 1978.
- ⁹) A. Mond M. Epe, Ch. Wolff, Th. Clausen und H. G. Vilhuber, Chem. Ber. **112**, 1126 (1979), nachstehend.
- ¹⁰) Angaben ohne besonderen Hinweis gelten für Lösungen in CDCl₃ in δ (ppm) für TMS = 0 als innerer Standard.
- ¹¹) In Abhängigkeit von der Konformation der Ringe A und C ist jeweils eines der beiden Protonen an C-10 mit der Carbonylgruppe an C-8 gleichgerichtet, sein Signal wird daher nach tiefem Feld verschoben.
- ¹²) P. E. Eaton und Th. W. Cole jr., J. Am. Chem. Soc. **86**, 3157 (1964).
- ¹³) F. Hunziker und F. X. Müllner, Helv. Chim. Acta **41**, 70 (1964).
- ¹⁴) R. P. Holysz, J. Am. Chem. Soc. **75**, 4432 (1953).
- ¹⁵) E. Truscheit und K. Eiter, Liebigs Ann. Chem. **658**, 65 (1962).
- ¹⁶) Die fehlgeschlagenen Versuche sind in den experimentellen Teil nicht aufgenommen.
- ¹⁷) Die Einführung einer konjugierten Doppelbindung in das Ketolactam **6** versagt nach Untersuchungen von Th. Clausen auch bei Anwendung der Methode von Sharpless¹⁸).
- ¹⁸) K. B. Sharpless, R. F. Lauer und A. Y. Teranishi, J. Am. Chem. Soc. **95**, 6137 (1973).
- ¹⁹) Bedingungen zur Abspaltung von HBr aus α-Bromethylenacetalen nach P. E. Eaton, J. Am. Chem. Soc. **84**, 2344 (1962).
- ²⁰) J. Meinwald, A. Lewis und P. G. Gassman, J. Am. Chem. Soc. **84**, 977 (1962).
- ²¹) A. Mondon und K. F. Hansen, Tetrahedron Lett. **1960**, 5.
- ²²) A. Mondon und H. J. Nestler, unveröffentlicht.
- ²³) D. J. Cram, M. R. V. Sahyun und G. R. Knox, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1734 (1962).
- ²⁴) L. Caglioti und M. Magi, Tetrahedron **19**, 1127 (1963).
- ²⁵) W. R. Bamford und T. S. Stevens, J. Chem. Soc. **1952**, 4735.
- ²⁶) Y. Inouye und K. Nakanishi, Steroids **3**, 487 (1964).
- ²⁷) Vgl. die Umsetzung von Cholesterin zum 3β-Cholesterylbromid unter gleichen Reaktionsbedingungen.
- ²⁸) M. Busch und H. Stöve, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **49**, 1063 (1916).
- ²⁹) A. Mondon, H. P. Faro, K. Boehme, K. F. Hansen und P. R. Seidel, Chem. Ber. **103**, 1286 (1970).
- ³⁰) I. B. Stothers, Carbon-13 NMR Spectroscopy, 1. Aufl., S. 82 und 147, Academic Press, New York-London 1972.
- ³¹) D. Vorländer und E. Siebert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **52**, 283 (1919).
- ³²) Weitere Angaben zu **16** vgl. Lit.⁹⁾
- ³³) V. M. Mićović und M. L. Mihailović, J. Org. Chem. **18**, 1190 (1953).
- ³⁴) A. Mondon, Chem. Ber. **92**, 1472 (1959).