

139. *Erythrina*-Alkaloide5. Mitteilung¹⁾Über die Totalsynthese von
(-)-15,16-Dimethoxy-1,6-*cis*-erythrinanol-(3) und
seine Herstellung aus Erysodin

von V. Prelog, A. Langemann, O. Rodig und M. Ternbah

(25. IV. 59)

Die chemischen und röntgenographischen Untersuchungen führten zur allgemeinen Formel I für die aromatischen *Erythrina*-Alkaloide²⁾. Diese konnte durch die Totalsynthese von 15,16-Dimethoxy-erythrinan (Hexahydro-apo-erysotrin)³⁾ gestützt werden, das früher aus dem natürlichen Ausgangsmaterial bereitet worden war. Es wurden jedoch bisher keine Totalsynthesen von Erythrinan-Derivaten mit einer Sauerstoff-Funktion am C-3 beschrieben, welche bei allen bisher isolierten natürlichen *Erythrina*-Alkaloiden vorkommt. In der vorliegenden Mitteilung wollen wir über eine solche Totalsynthese berichten.

Als Ausgangsmaterial diente einerseits das käufliche Homoveratrylamin und andererseits das α -[3-Chlor-buten-(2)-yl]- γ -butyrolacton (III), welches aus dem von WICHTERLE⁴⁾ beschriebenen [3-Chlor-buten-(2)-yl]-malonsäure-diäthylester (II) und Äthylenoxyd leicht zugänglich ist⁵⁾. Durch Erhitzen des Amins mit dem Lacton auf 200° entsteht ein Produkt, welches – wie durch Chromatographie an Aluminiumoxyd gezeigt werden konnte – ein Gemisch der beiden Verbindungen IV und V darstellt. Für die weitere Reaktionsstufe ist es nicht notwendig, die letzteren zu isolieren; beide geben beim Umsetzen mit Phosphoroxychlorid das [3-Chlor-buten-(2)-yl]-dehydro-indolizidinium-Derivat VI. Dieses wird mit kalter konz. Schwefelsäure verseift, wobei das [Butanon-(3)-yl]-dehydro-indolizidinium-Derivat VII entsteht (IR.-Absorptionsspektrum des Jodids Fig. 1, Kurve 1).

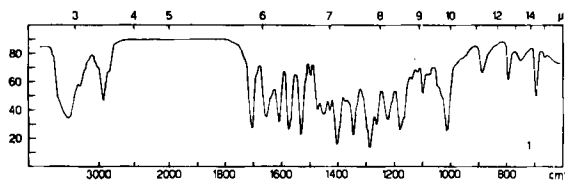


Fig. 1

Wie besonders aus Untersuchungen der UV.-Absorptionsspektren folgt, lassen sich die Salze von VII in alkalischem Medium leicht in das 15,16-Dimethoxyerythrinanon-(3) (VIII) überführen. Das Jodid des Kations VII besitzt Absorptionsmaxima bei 350 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,0$), 305 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,0$) und 235 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4,32$).

1) 4. Mitt.: Helv. **39**, 498 (1956).2) Vgl. zusammenfassende Darstellung V. PRELOG, Angew. Chemie **69**, 33 (1957).3) B. BELLEAU, Canad. J. Chemistry **35**, 651 (1957).4) O. WICHTERLE, Collection Trav. chim. Tchecoslov. **12**, 93 (1947).5) Vgl. B. ROTHSTEIN, Bull. Soc. chim. France [5] **2**, 80 (1935).

Sein Absorptionsspektrum ändert sich nicht wesentlich nach 24-std. Stehen bei Zimmertemperatur mit 70-proz. Phosphorsäure, 19-proz. Perchlorsäure oder in wässrigen Puffer-Lösungen bei pH 2, 4, 6 oder 8. In Puffer-Lösung bei pH 10 werden die Absorptionsmaxima bei 350 und 305 $m\mu$ mit der Zeit langsam niedriger. Bei pH 12 vermindert sich $\log \epsilon$ bei 350 $m\mu$ nach etwa 2 Std. auf 2,75, um dann konstant zu bleiben, und gleichzeitig entsteht ein neues Absorptionsmaximum bei 284 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,65$), das hauptsächlich auf die Verbindung VIII zurückzuführen ist.

Zur Herstellung von 15,16-Dimethoxy-erythrinanon-(3) in präparativem Massstab wurde eine Lösung des Jodids von VII in Chloroform mit Lauge geschüttelt. Die lipophilen Basen, welche dabei entstehen, geben mit Pikrinsäure das schwer lösliche Pikrat der tetracyclischen Keto-Base, mit etwa 50% Ausbeute.

Die gleichen aus dem Jodid von VII durch Alkali erhaltenen Basen geben mit Methyljodid in schlechter Ausbeute ein Jodmethylat $C_{19}H_{28}O_4N$ J, dessen Analysen, IR.- und UV.-Absorptionsspektren [Absorptionsmaximum bei 284 $m\mu$ ($\log \epsilon = 3,6$)] auf die Konstitution IX hinweisen. Aus den Ergebnissen der Oxydation nach KUHN-ROTH folgt die Anwesenheit einer $CH_3(C)$ -Gruppe. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass sich aus dem Kation VII, in alkalischem Medium, neben dem 15,16-Dimethoxy-erythrinanon-(3) (VIII) auch die dem Jodmethylat IX entsprechende tricyclische Carbinol-Base bildet.

Bei der Reduktion der aus dem Jodid von VII erhaltenen Keto-Basen mit Natriumborhydrid entsteht ein Gemisch von Hydroxy-Basen $C_{18}H_{25}O_3N$, von welchen zwei in Form ihrer schön kristallisierenden Pikrate isoliert werden konnten. Diejenige mit dem weniger löslichen Pikrat vom Smp. 237° wurde Hydroxy-Base A und diejenige mit dem löslicheren Pikrat vom Smp. 168–170° Hydroxy-Base B benannt. Wir nahmen an, dass es sich hier um stereoisomere, racemische 15,16-Dimethoxy-erythrinanole-(3) handelt.

Ein optisch aktives (–)-15,16-Dimethoxy-erythrinanol-(3) wurde dann aus natürlichem Ausgangsmaterial bereitet, indem man das Alkaloid Erysodin XII durch Erwärmen mit Bromwasserstoffsäure zum Erysonin XIII entmethylierte⁶). Die katalytische Hydrierung der letzteren Verbindung mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig und die Methylierung des phenolischen Hydroxyls mit Diazomethan ergab eine Hydroxy-Base, deren Pikrat mit denjenigen der totalsynthetischen Basen A und B verglichen wurde. Das IR.-Absorptionsspektrum des Pikrates der (–)-Hydroxy-Base aus Erysodin in Chloroform-Lösung war identisch mit demjenigen der totalsynthetischen Base B und verschieden von demjenigen der totalsynthetischen Base A. Darauf wurde die Hydroxy-Base B in optische Antipoden getrennt.

Mit (–)-(S)-Weinsäure erhielt man zuerst das (S)-Tartrat des (–)-Enantiomeren, welches durch Kristallisation optisch rein erhalten werden konnte. Aus den Mutterlaugen liess sich dann mit (+)-(R)-Weinsäure das (R)-Tartrat des (+)-Enantiomeren gewinnen. Die totalsynthetisch bereitete (–)-Hydroxy-Base B war in jeder Hinsicht identisch (IR.-Absorptionsspektrum Fig. 2, Kurve 5) mit der aus Erysodin erhaltenen. Dadurch wurde der chemische Beweis für die C-3-Stellung eines Sauerstoffs in aromatischen *Erythrina*-Alkaloiden erbracht, welche bisher nur röntgenographisch festgelegt wurde⁷). Darüber hinaus erhielt man neue Anhaltspunkte über die Stereochemie der aromatischen *Erythrina*-Alkaloide.

⁶) M. CARMACK, B. C. MCKUSICK & V. PRELOG, *Helv.* **34**, 1601 (1951).

⁷) *Zeitschr. Kristallographie* **110**, 2 (1958).

Die IR.-Absorptionsspektren der beiden Hydroxy-Basen A und B zeigen wichtige Unterschiede (vgl. Fig. 2, Kurven 2 und 3). Während das Maximum der $\nu(\text{OH})$ -Bande der Hydroxy-Base A in Tetrachlorkohlenstoff-Lösung bei 3630 cm^{-1} liegt, weist

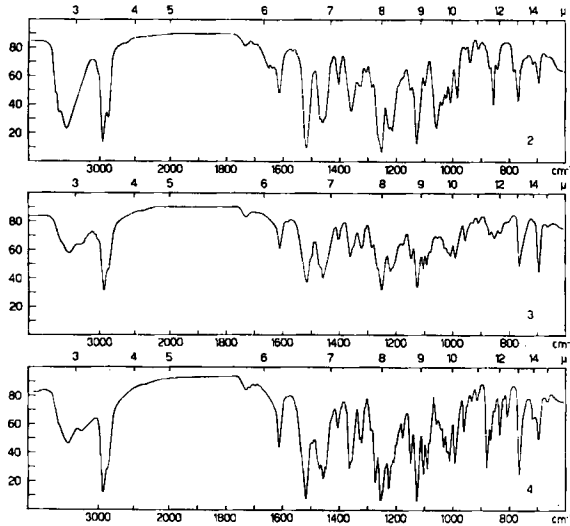
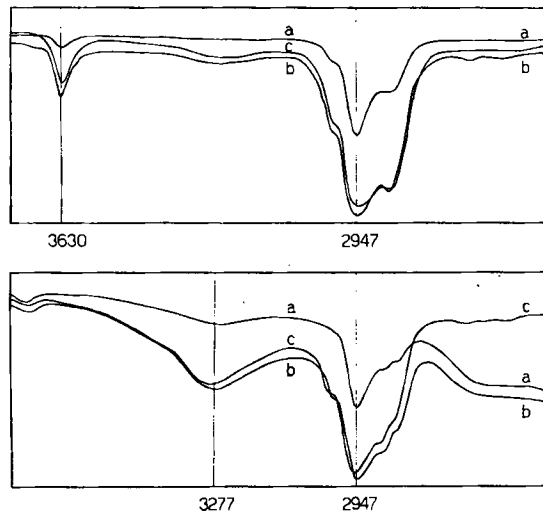


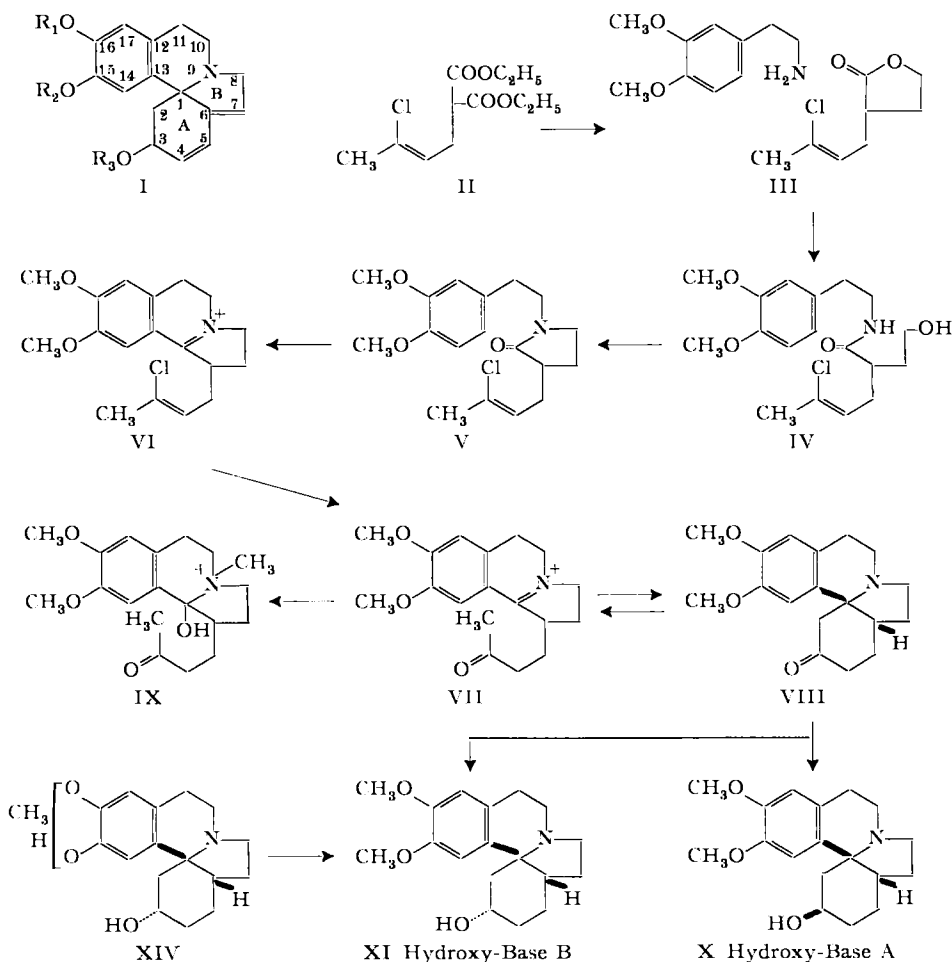
Fig. 2

die analoge Bande der Hydroxy-Base B ein Maximum bei 3277 cm^{-1} auf (vgl. Fig. 3), was auf eine H-Brücke zwischen dem Wasserstoff des Hydroxyls und dem basischen Stickstoff hinweist. Da sich die Lage und die Intensität dieser letzteren Bande auch bei zehnfacher Verdünnung nicht ändert, muss man annehmen, dass es sich um eine

Fig. 3. IR.-Absorptionsspektren in CCl_4

oben Hydroxy-Base A, unten Hydroxy-Base B: a) 0,05-proz. 3,0 mm, b) 0,5-proz. 3,0 mm, c) 0,05-proz. 30,0 mm

intramolekulare H-Brücke handelt. Das 15,16-Dimethoxy-erythrinan-ol-(3) weist drei asymmetrische Kohlenstoffatome auf (1, 3 und 6); es gibt demnach davon vier diastereomere Racemate, von welchen sich nur bei einem (XI) eine intramolekulare H-Brücke bilden kann. Es handelt sich um das Diastereomere, bei dem das Hydroxyl und der Stickstoff am Ring A axial und somit in *cis*-Stellung liegen und die Ringe A und B *cis*-verknüpft sind. Durch die Feststellung einer intramolekularen H-Brücke in der Hydroxy-Base B ist somit die relative Konfiguration aller drei asymmetrischen Kohlenstoffatome in dieser Verbindung bestimmt. Die *cis*-Stellung der Sauerstoff-Funktion und des Stickstoffs am Ring A der aromatischen *Erythrina*-Alkaloide war schon durch die röntgenographischen Untersuchungen von NOWACKI & BONSMAN bekannt⁷⁾, dagegen wusste man wenig über die Verknüpfung der Ringe A und B in den Tetrahydro-Derivaten der *Erythrina*-Alkaloide.



Eine *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B in den von uns beschriebenen totalsynthetischen Verbindungen war auf Grund ihrer Entstehung wahrscheinlich. Es handelt sich dabei allem Anschein nach um eine thermodynamisch kontrollierte, reversible Reaktion, welche zu der thermodynamisch stabilsten, d. h. zur *cis*-Verknüpfung der Ringe A und B führen sollte. Diese ist nun für die Hydroxy-Base B erwiesen. Über die Konfiguration der Hydroxy-Base A wissen wir dagegen wenig Sicheres. Die Versuche, das Hydroxyl in beiden stereoisomeren Hydroxy-Basen A und B durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor zu entfernen und durch Methylierung der phenolischen Hydroxyle mit Diazomethan zum *cis*- oder *trans*-15,16-Dimethoxy-erythrinan zu gelangen, haben bisher nicht zum Ziele geführt, obwohl die gleiche Reaktion bei Tetrahydro-erysodin mit Erfolg durchgeführt wurde⁶⁾. Wir nehmen deshalb mit Vorbehalt an, dass in der Hydroxy-Base A die Ringe A und B ebenfalls *cis*-verknüpft sind und dass diese die Konfiguration X besitzt.

Wir haben seinerzeit auf Grund von Modellbetrachtungen die Schlussfolgerung gezogen, dass die katalytische Hydrierung von aromatischen *Erythrina*-Alkaloiden mit einer Methoxy-Gruppe am C-3 1,6-*trans*-Erythrinan-Derivate gibt. Die katalytische Hydrierung von Erysonin mit einem Hydroxyl am C-3 führt dagegen offenbar zu einem 1,6-*cis*-Erythrinan-Derivat. Es wäre nun möglich, dass die Hydrierung von *Erythrina*-Alkaloiden mit einem Methoxyl am C-3 und von solchen mit einem Hydroxyl am C-3 sterisch verschieden verläuft, indem, z. B. im Übergangszustand der Hydrierung bei gleicher Konfiguration, das Methoxyl die äquatoriale und das Hydroxyl – wegen der H-Brücke mit Stickstoff – die axiale Lage bevorzugt. Da jedoch für die 1,6-*trans*-Verknüpfung der Ringe A und B in Tetrahydro-Derivaten der methoxyhaltigen *Erythrina*-Alkaloide keine Beweise vorliegen, muss man die Frage ihrer Konfiguration offen lassen.

Für die vorliegende Untersuchung stand uns ein ELI LILLY RESEARCH GRANT zur Verfügung, wofür wir Herrn Dr. D. VAN SLYKE und ELLI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, bestens danken. O. R. war die Beteiligung durch ein NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH Research Fellowship ermöglicht.

Experimenteller Teil⁸⁾

A. Totalsynthese von (–)-15,16-Dimethoxy-1,6-*cis*-erythrinan-ol-(3). – [*3*-Chlorbuten-(2)-yl]-malonsäure-diäthylester (II)⁴⁾. 223 g Malonsäure-diäthylester wurden unter Rühren in eine Lösung von 32 g Natrium in 350 ml abs. Alkohol getropft und dazu 176 g 1,3-Dichlorbuten-(2) so rasch zugegeben, dass sich das Gemisch durch die Reaktionswärme gerade im Sieden hielt. Darauf erwärmte man 3 Std. unter Rückfluss und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Zum Rückstand gab man 500 ml Wasser und extrahierte mit Äther. Die neutralen Reaktionsprodukte, die nach dem Eindampfen der ätherischen Auszüge zurückblieben, wurden im Vakuum fraktioniert. Die Hauptfraktion, 217 g (62% d. Th.), Sdp. 139–152°/10 Torr, wurde zur Analyse nochmals destilliert: Sdp. 81–84°/0,2 Torr, $n_D^{18} = 1,4544$.

$C_{11}H_{17}O_4Cl$ Ber. C 53,12 H 6,89 Cl 14,26% Gef. C 53,10 H 6,92 Cl 14,30%

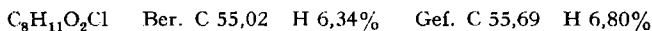
Aus dem Nachlauf konnten weiter 57 g *Bis*-[*3*-chlorbuten-(2)-yl]-malonsäure-diäthylester als farbloses dickflüssiges Öl vom Sdp. 125–133°/0,2 Torr erhalten werden. Zur Analyse wurde ebenfalls nochmals destilliert: Sdp. 116–118°/0,05 Torr, $n_D^{21} = 1,4792$.

$C_{15}H_{22}O_4Cl_2$ Ber. C 53,42 H 6,57% Gef. C 53,23 H 6,47%

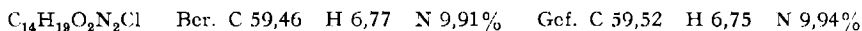
α -[*3*-Chlorbuten-(2)-yl]- γ -butyrolacton (III). 89,3 g [*3*-Chlorbuten-(2)-yl]-malonsäure-diäthylester wurden 30 Min. mit einer Lösung von 8,3 g Natrium in 300 ml abs. Alkohol unter Rückfluss erwärmt. Zu dem mit Eis gekühlten Reaktionsgemisch wurden unter Rühren aus einem

⁸⁾ Alle Smp. sind korrigiert. Die $[\alpha]_D$ wurden im 1-dm-Rohr in Feinsprit gemessen. Die pK_{MCS}^* -Werte [vgl. W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, *Helv.* **37**, 1872 (1954)] verdanken wir Herrn Dr. W. SIMON. Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit dem BECKMAN-Spectrograph Modell DK 1, die IR.-Absorptionsspektren mit dem PERKIN-ELMER-Double-Beam-Spectrograph, Modell 21, aufgenommen.

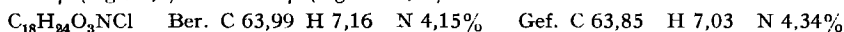
mit Trockeneis gekühlten Tropftrichter während 15 Min. 18 ml flüssiges, trockenes Äthylenoxyd getropft. Nach Entfernung der Kühlung erwärmte sich die Mischung auf 60°, wo sie 1 Std. belassen wurde, worauf man 3 Std. zum Sieden erhitzte. Zur Verseifung gab man 81 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser hinzu und kochte 15 Std. unter Rückfluss. Die Lösungsmittel wurden dann im Vakuum abdestilliert und zum Rückstand 100 ml Wasser zugegeben. Durch Ausschüteln mit Äther entfernte man zuerst eine geringe Menge neutraler Reaktionsprodukte, worauf in der Kälte mit 5-n. Schwefelsäure angesäuert und die Säuren in Äther aufgenommen wurden. Nach dem Eindampfen der ätherischen Auszüge blieben 63 g eines gelben Öles zurück, welche im Vakuum erhitzt wurden. Bei 120–130° Badtemperatur wurde Kohlendioxyd und Wasser abgespalten. Zwischen 125–148°/14 Torr destillierte ein schwach gelbliches Öl über. Das Destillat wurde in Benzol aufgenommen, mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat und mit Wasser gewaschen, getrocknet und nochmals destilliert; Sdp. 140–149°/14 Torr, Ausbeute 44,2 g (70%). Trotz mehrmaliger Destillation konnte die Verbindung nicht analysenrein erhalten werden.



Phenylhydrazid der α -[3-Chlor-buten-(2)-yl]- γ -hydroxy-buttersäure. 0,50 g α -[3-Chlor-buten-(2)-yl]- γ -butyrolacton und 0,80 g Phenylhydrazin wurden dreimal kurz zum Sieden erhitzt. Die kristalline Masse, die sich beim Erkalten bildete, wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen. Es blieben 0,42 g farblose Nadeln zurück, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol bei 135–136° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

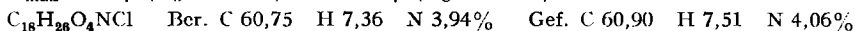


Kondensation von α -[3-Chlor-buten-(2)-yl]- γ -butyrolacton mit Homoveratrylamin (Verbindungen IV und V). 3,5 g des Lactons III wurden mit 3,62 g Homoveratrylamin unter Stickstoff 90 Min. auf 200° erhitzt. Das rotbraune Reaktionsgemisch wurde in Chloroform aufgenommen, mit 5-proz. Kaliumhydrogencarbonat-Lösung, 2-n. Salzsäure und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 7,0 g eines honigartigen, braunen Rückstandes zurück, von dem 2,61 g in Benzol an 60 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert wurden. Die Petroläther-Eluate (0,17 g) enthielten hauptsächlich das nicht umgesetzte Lacton. Die Petroläther-Benzol(1:1)-Eluate (1,03 g) wurden nochmals chromatographiert. Aus 0,96 g Ausgangsmaterial, das man an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) adsorbierte, konnten mit 600 ml Benzol 0,665 g eines dickflüssigen Öls eluiert werden, welches zur Analyse im Hochvakuum bei 150–160° im Röhren destilliert wurde. UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: λ_{max} 280 μ ($\log \epsilon$ 3,4) und 220 μ ($\log \epsilon = 3,92$).



Es handelt sich offenbar um die *Verbindung V*.

Die Äther-Methanol-(50:1)-Eluate (1,27 g) des Chromatogrammes von rohem Reaktionsprodukt wurden ebenfalls nochmals chromatographiert. 0,943 g davon an 50 g Aluminiumoxyd (Akt. II–III) gaben beim Eluieren mit 400 ml Äther-Methanol (100:1) 0,422 g eines dickflüssigen Öls, welches im Röhren bei 160–170°/0,05 Torr destillierte. UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: λ_{max} 280 μ ($\log \epsilon = 3,46$) und 230 μ ($\log \epsilon = 3,90$).



Es handelt sich demnach wahrscheinlich um die *Verbindung IV*.

[3-Chlor-buten-(2)-yl]-dehydro-indolizidinium-Salze (VI). – *Jodid.* Das rohe Reaktionsprodukt welches beim Erhitzen von 14,0 g α -[3-Chlor-buten-(2)-yl]- γ -butyrolacton und 14,4 g Homoveratrylamin auf 200° erhalten worden war, trocknete man im Vakuum bei 11 Torr und 100° während 30 Min. Der Rückstand wurde unter Kühlung in 50 ml Phosphoroxychlorid gelöst und 45 Min. auf 100–110° erhitzt. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde darauf im Vakuum entfernt und das Reaktionsgemisch mit 400 ml eiskalter 20-proz. Natriumacetat-Lösung versetzt. Die rote, zähe Masse löste sich dabei unter Selbsterwärmung fast vollständig auf. Nach Zugabe von 20 g Natriumjodid fiel eine dunkelbraune zähe Masse aus, die nach Einstellen der Lösung mit Ammoniak auf pH 6 und kräftigem Rühren durchkristallisierte. Die hellbraunen Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in Chloroform gelöst. Die Lösung wurde von unlöslichen Verunreinigungen abfiltriert, eingedampft und der Rückstand mit Aceton digeriert. Man erhielt so 25,1 g (70% ber. auf Homoveratrylamin) rohes Jodid von

VI als hellgelbes Pulver vom Smp. 169–171° (im Hochvakuum, Zers.). Zur Analyse wurde dreimal aus Aceton umgelöst, Smp. 175–177° (im Hochvakuum, Zers.), und im Hochvakuum bei 50° getrocknet.

$C_{18}H_{23}O_2NCl$ Ber. C 48,28 H 5,18 N 3,12% Gef. C 48,22 H 5,24 N 3,20%

Durch eine analoge Behandlung von 2,67 g der chromatographisch gereinigten Verbindung V mit Phosphoroxychlorid erhielt man 2,56 g (72%) des Jodids von VI. Die Isolierung der Verbindung V lohnt sich demnach nicht.

Das *Pikrat* bildete aus Alkohol gelbe Prismen vom Smp. 177–186°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{24}H_{25}O_9N_4Cl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 51,66 H 4,66 N 10,04% Gef. C 51,48 H 4,65 N 9,78%

Das *Pikrolonat* kristallisierte aus Alkohol-Benzol in gelben Plättchen vom Smp. 207–212°, die zur Analyse im Hochvakuum bei 120° getrocknet wurden.

$C_{28}H_{30}O_7N_5Cl$ Ber. C 57,58 H 5,18 N 11,99% Gef. C 57,36 H 5,31 N 12,09%

Butanon-(3)-yl]-dehydro-indolizidinium-Salze (VII). – *Jodid.* 5,0 g Jodid von VI wurden in 25 ml Chloroform mit 25 ml 20-proz. Kalilauge geschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroform-Auszüge im Vakuum eingedampft. Das zurückgebliebene dunkelgelbe Öl versetzte man unter Kühlung mit 10 ml konz. Schwefelsäure, in der sich die Base unter Salzsäure-Entwicklung löste. Nach beendeter Zugabe von Schwefelsäure erwärmte man das Reaktionsgemisch noch 10 Min. auf 50°, bis alles gelöst war. Die dunkle Lösung wurde nun bei Zimmertemperatur in 100 ml 30-proz. Natriumacetat-Lösung eingegossen, mit 0,5 g Aktivkohle behandelt und filtriert. Das Filtrat versetzte man mit 5 g Natriumjodid. Nach 30 Min. Stehen bei 5° filtrierte man den ausgeschiedenen kristallinen Niederschlag ab und extrahierte das Filtrat mehrmals mit Chloroform. Nach dem Eindampfen der Chloroform-Auszüge kristallisierte der gelbe glasige Rückstand nach Zugabe von Methanol. Die vereinigten festen Produkte ergaben beim Umlösen aus Methanol-Äther 4,3 g (90%) Jodid von VII. Zur Analyse kristallisierte man noch zweimal aus Methanol um und trocknete im Hochvakuum bei 90°; Smp. 210–212°. Die Verbindung gab bei der elektrometrischen Titration in 80-proz. Methylcellosolve keine Stufe. UV.-Absorptionsspektrum in Wasser: λ_{max} 350 m μ ($\log \epsilon = 4,0$), 305 m μ ($\log \epsilon = 4,0$) und 235 m μ ($\log \epsilon = 4,32$). IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 1, Kurve 1.

$C_{18}H_{24}O_3NJ$ Ber. C 50,37 H 5,65 N 3,26 $2CH_3O$ 14,46 $CH_3(C)$ 3,50%
Gef. „ 50,30 „ 5,60 „ 3,32 „ 14,58 „ 2,94%

Bromid. Durch Schütteln mit frisch gefälltem Silberbromid in wässriger Lösung wurde das Jodid in das Bromid übergeführt. Aus Methanol-Äther schwach bräunliche Kristalle vom Smp. 179–180°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

$C_{18}H_{24}O_3NBr$ Ber. C 56,55 H 6,33% Gef. C 56,14 H 6,22%

15,16-Dimethoxy-erythrinanon-(3) (VIII). – *Pikrat.* 0,25 g des Jodids von VII wurden in 4 ml Chloroform mit 2 ml 20-proz. Kalilauge 2 Std. geschüttelt. Die Chloroform-Schicht wurde mit Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der gelbe glasige Rückstand wurde in 1 ml Alkohol gelöst, mit 200 mg Pikrinsäure in 2 ml Alkohol versetzt und das erhaltene Pikrat aus Alkohol-Aceton umkristallisiert: Ausbeute 157 mg (51%), Smp. 144–146°. Zur Analyse wurde zweimal aus Methanol-Aceton umgelöst und im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$C_{24}H_{26}O_{10}N_4$ Ber. C 54,34 H 4,94 N 10,56 $2CH_3O$ 11,70%
Gef. „ 54,43 „ 4,88 „ 10,64 „ 12,27%

Zwei Bestimmungen der $CH_3(C)$ -Gruppen nach KURN-ROTH verliefen negativ.

Racem. 15,16-Dimethoxy-erythrinanole-(3). 19,5 g Jodid von VII wurden in 340 ml 10-proz. methanolischer Kalilauge gelöst und die dunkelgelbe Lösung eine Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zugabe von 14 g Natriumborhydrid rührte man 15 Min. bei Zimmertemperatur und erhitzte 30 Min. unter Rückfluss. Das mit 800 ml Wasser verdünnte Reaktionsgemisch extrahierte man dreimal mit je 100 ml Chloroform. Die Chloroform-Auszüge wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der glasige Rückstand wurde in 50 ml Alkohol gelöst und mit einer heißen Lösung von 16,2 g Pikrinsäure in 150 ml Alkohol versetzt. Nach 4-std. Stehen

bei 5° fielen 20,2 g Pikrat aus; durch Einengen auf 50 ml und Stehen über Nacht bei 5° konnten weitere 0,53 g Pikrat erhalten werden.

Die Pikrate wurden fein gemahlen und fünfmal mit je 200 ml Alkohol ausgekocht, wobei 6,6 g eines hellgelben Pulvers, Smp. 232° (im Hochvakuum, Zers.), zurückblieben. Durch sukzessives Einengen der Mutterlaugen fielen 8,4 g, 4,8 g und 0,6 g grünlich-gelbe Prismen aus, welche durch Umkristallisieren aus Alkohol vom schwer löslichen Pikrat befreit wurden. Nach Umlösen der schwer löslichen Pikrate aus Alkohol-Aceton erhielt man schliesslich 8,13 g (34%) hellgelbe feine Prismen des *Pikrates der Hydroxy-Base A*, Smp. 233–234° (im Hochvak., Zers.). Sämtliche leichter löslichen Pikrate wurden systematisch aus Alkohol umgelöst, wodurch 12,0 g (50%) grünlich-gelbe Prismen des *Pikrates der Hydroxy-Base B*, Smp. 167–169° (im Hochvak.), gewonnen wurden.

Hydroxy-Base A. – Pikrat. Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 50° getrocknet, Smp. 237° (im Hochvak., Zers.).

$C_{24}H_{28}O_{10}N_4$ Ber. C 54,13 H 5,30 N 10,52% Gef. C 54,06 H 5,31 N 10,56%

Freie Base. Aus 530 mg Pikrat, die in 5 ml Chloroform suspendiert waren, wurde mit einer gesättigten Lithiumhydroxyd-Lösung die Base in Freiheit gesetzt. Sie wurde im Röhrchen bei 165°/0,05 Torr destilliert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol wurden 217 mg farblose Prismen, Smp. 101–105°, erhalten. UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit λ_{max} 285 m μ (log ϵ = 3,60), IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 2, Kurve 2, Verdünnungsreihe in CCl_4 Fig. 3. $pK_{MCS}^* = 7,18$.

Hydroxy-Base B. – Pikrat. Die gelben Prismen schmolzen nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 168–170° (im Hochvak.) und wurden zur Analyse im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{24}H_{28}O_{10}N_4$ Ber. C 54,13 H 5,30 N 10,52% Gef. C 53,92 H 5,70 N 10,36%

Das *Perchlorat* bildete aus Alkohol farblose Kristalle vom Smp. 218–222° (im Hochvak., Zers.). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet.

$C_{18}H_{26}O_7NCl$ Ber. C 53,53 H 6,49 N 3,47% Gef. C 53,46 H 6,61 N 3,48%

Die Base wurde aus 530 mg Pikrat in 5 ml Chloroform mit gesättigter Lithiumhydroxyd-Lösung in Freiheit gesetzt, bei 165°/0,05 Torr im Röhrchen destilliert und zweimal aus wässrigem Methanol umkristallisiert; Ausbeute 235 mg farblose Prismen vom Smp. 72–74,5°. UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit λ_{max} 283 m μ (log ϵ = 3,61) und 287 m μ (log ϵ = 3,61), IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 2, Kurve 3, Verdünnungsreihe in CCl_4 Fig. 3. $pK_{MCS}^* = 7,88$.

Jodid von IX. Durch Umsetzung von 46 mg Basen, die durch Behandlung des Jodids von VII mit Lauge erhalten worden waren, mit 2 ml Methyljodid, wurde ein Jodmethylat bereitet, das nach Umkristallisieren aus Methanol-Aceton farblose Nadeln, Smp. 205–209°, bildete. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 90° getrocknet. UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit: λ_{max} 284 m μ (log ϵ = 3,6).

$C_{19}H_{28}O_4NJ$ Ber. C 49,45 H 6,07 N 3,03 2 CH_3O 13,64 $CH_3(N)$ 3,30 $CH_3(C)$ 3,22%
Gef. „ 49,36 „ 6,19 „ 2,96 „ 13,90 „ 3,23 „ 1,63%

Spaltung der racem. Hydroxy-Base B in optische Antipoden. 3,01 g rohe Base, die auf übliche Weise aus 5,30 g Pikrat der Hydroxy-Base B, Smp. 167–169°, gewonnen worden war, wurden in 5 ml Methanol mit 1,40 g (–)-(S)-Weinsäure versetzt. Zu der Lösung wurde bis zur leichten Trübung Aceton zugegeben. Nach 24-std. Stehen erhielt man 1,56 g farblose Kristalle, die nach dem Dreieck-Schema umkristallisiert wurden. Nach fünfmaligem Umkristallisieren blieb die Drehung konstant und man erhielt 1,14 g (S)-*Tartrat* der (–)-*Hydroxy-Base B*. Durch Zersetzen von 300 mg davon mit Natronlauge, Aufnehmen in Chloroform und Eindampfen wurde die freie Base gewonnen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol in farblosen Prismen, Smp. 126–127°, kristallisierte; $[\alpha]_D = -17,9^\circ$ (c = 4,58), $pK_{MCS}^* = 7,83$. Die Base gab keine Smp.-Erniedrigung mit einem aus Erysodin hergestellten Präparat, und das IR.-Absorptionsspektrum der beiden Verbindungen in KBr war praktisch identisch. Das *Pikrat* des (–)-Enantiomeren schmolz nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol bei 194–196° (im Hochvak.) und zeigte mit dem aus Erysodin gewonnenen Präparat ebenfalls keine Smp.-Erniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

$C_{24}H_{28}O_{10}N_4$ Ber. C 54,13 H 5,30 N 10,52% Gef. C 54,23 H 5,29 N 10,57%

Die Mutterlaugen der ersten Kristallisation des (S)-Tartrates des (-)-Enantiomeren wurden eingedampft und aus dem Rückstand die freien Basen hergestellt. 2,05 g davon wurden mit 1,00 g (+)-(*R*)-Weinsäure in 4 ml Methanol gelöst und bis zur bleibenden Trübung mit Aceton versetzt. Nach 24-std. Stehen fielen 1,89 g farblose Kristalle aus, welche nach sechsmaligem Umkristallisieren nach dem Dreieck-Schema 1,33 g optisch reines (*R*)-*Tartrat* der (+)-*Hydroxy-Base B* lieferten. Die *freie Base*, die man daraus bereitete, kristallisierte aus wässrigem Methanol in farblosen Prismen vom Smp. 125–127°, $[\alpha]_D = +17,1^\circ$ ($c = 4,12$). Das IR.-Absorptionsspektrum in KBr war mit demjenigen des (-)-Enantiomeren identisch.

Das *Pikrat* der (+)-*Hydroxy-Base B* schmolz bei 194–196° (im Hochvak.).

$C_{24}H_{28}O_{10}N_4$ Ber. C 54,13 H 5,30 N 10,52% Gef. C 54,14 H 5,42 N 10,56%

B. Herstellung von (-)-15,16-Dimethoxy-1,6-*cis*-erythrinanol-(3) (XI) aus Eryso-din (XII). – *Erysonin* (XIII). Die Ausbeute bei der Herstellung von Erysonin durch Entmethylierung von *Eryso-din*⁶⁾ konnte durch Änderung der Reaktionsbedingungen gesteigert werden. 0,50 g Eryso-din (XII) wurden im eingeschmolzenen Rohr mit 5 ml 3,2-n. Salzsäure 7 Std. auf 98° erhitzt. Aus der braunen Lösung schieden sich beim Abkühlen fast farblose Kristalle, die nach 1-std. Stehen bei 5° abfiltriert wurden, Ausbeute 186 mg. Durch Lösen in 15 ml siedendem Wasser, Filtrieren von ungelösten Flocken und Versetzen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurden daraus 102 mg Basen erhalten. Aus dem salzsauren Filtrat wurden ebenfalls durch Versetzen mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung die Basen in Freiheit gesetzt, die 267 mg wogen. Durch Auskochen mit 3 ml abs. Alkohol wurden aus den vereinten Basen 203 mg eines Produktes erhalten, welches beim Umkristallisieren aus *n*-Butanol 157 mg farblose Kristalle vom Smp. 259–260° (im Hochvak., Zers.) lieferten. Durch Einengen der Mutterlaugen liessen sich weitere 14 mg derselben Verbindung erhalten. Gesamtausbeute 171 mg (36%).

Tetrahydro-erysonin (XIV). 231 mg Erysonin wurden in 7 ml Eisessig mit vorhydriertem Katalysator aus 71 mg Platinoxid in 7 ml Eisessig 3 $\frac{1}{2}$ Std. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme nach dieser Zeit betrug 2,03 Mol. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 10 ml Chloroform gelöst und dreimal mit 5 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung geschüttelt. Die wässrige Phase wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert und die vereinten Chloroform-Auszüge im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand gab nach Sublimation bei 180°/0,01 Torr 187 mg (80%) farblose Prismen vom Smp. 225–227°, $[\alpha]_D = -17,5^\circ$ ($c = 2,16$), $pK_{MCS}^* = 8,00$.

Bei einem zweiten Ansatz wurde die Lösung nach der Hydrierung eingedampft und mit einer alkoholischen Pikrinsäure-Lösung versetzt. Das erhaltene *Pikrat* wurde dreimal aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 234–235° (im Hochvak., Zers.). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$C_{23}H_{26}O_{10}N_4$ Ber. C 53,28 H 5,05 N 10,81% Gef. C 53,43 H 5,15 N 10,77%

(-)-15,16-Dimethoxy-1,6-*cis*-erythrinanol-(3) (XI). 157 mg Tetrahydro-erysonin wurden in 20 ml Methanol mit 150 ml einer frisch destillierten 0,5-n. ätherischen Diazomethan-Lösung 9 Tage stehengelassen. Das überschüssige Diazomethan zerstörte man mit wenigen Tropfen Eisessig und dampfte die Lösungsmittel im Vakuum ein. Der Rückstand wurde in 2 ml Chloroform mit 2 ml 4-n. Natronlauge geschüttelt und mit 2 ml Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen im Vakuum destillierte man im Röhrchen bei 155°/0,05 Torr, wodurch 161 mg eines farblosen Harzes erhalten wurden, welche man mit einer Lösung von 163 mg Pikrinsäure in 3 ml Alkohol versetzte. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol schmolz das in gelben Prismen kristallisierende *Pikrat* bei 195–196° (im Hochvak.); Ausbeute 211 mg (73%). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

$C_{24}H_{28}O_{10}N_4$ Ber. C 54,13 H 5,30 N 10,52% Gef. C 54,28 H 5,39 N 10,53%

Aus 150 mg *Pikrat* wurde auf übliche Weise die *Base* in Freiheit gesetzt und im Röhrchen bei 165°/0,05 Torr destilliert. Das erhaltene farblose Harz wurde zweimal aus wässrigem Methanol umgelöst. Ausbeute 54 mg farblose Prismen vom Smp. 126–127°, $[\alpha]_D = -18,0^\circ$ ($c = 5,24$). IR.-Absorptionsspektrum in KBr Fig. 2, Kurve 4. Wie schon erwähnt, waren die aus Eryso-din hergestellten Verbindungen in jeder Hinsicht identisch mit den totalsynthetisch bereiteten.

Die Analysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) ausgeführt.

Zusammenfassung

Es wird die Totalsynthese des (–)-15,16-Dimethoxy-1,6-*cis*-erythrinanols-(3) (XI) beschrieben, welches mit einer aus dem natürlichen aromatischen *Erythrina*-Alkaloid Erysodin hergestellten Verbindung identisch ist.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

**140. Recherches sur les spectres d'absorption IR. des ozonides.
XVII. Ozonation des *trans*- et *cis*-isoeugénols et de l'eugénol;
autoxydation, accélérée par l'ozone, de la vanilline**

par E. Briner et S. Fliszár

(27. IV 59)

L'ozonation de l'isoeugénol a fait l'objet de très nombreuses recherches, en raison notamment de son intérêt pratique comme méthode de préparation de la vanilline¹⁾. Mais on considérait généralement que la vanilline résultait uniquement de la scission de l'ozonide d'isoeugénol; alors que, comme on l'a montré à l'aide de la spectrographie d'absorption IR.²⁾, la vanilline en tant qu'aldéhyde se forme déjà directement dès le début de l'ozonation en même temps qu'un autre aldéhyde (l'acétaldéhyde), et cela à côté de l'ozonide.

Nous avons repris l'étude de ce problème en opérant sur les deux stéréo-isomères de l'isoeugénol – ce qui n'avait pas été fait jusqu'ici – et sur l'eugénol³⁾. De la sorte nous avons pu procéder à d'intéressantes comparaisons concernant le comportement de ces trois composés dans l'ozonation, comme cela a été le cas dans l'ozonation des *trans*- et *cis*-anétholes⁴⁾ et de l'estragole⁵⁾.

La vanilline, libérée directement par une ozonation modérée des isoeugénols, apparaît en proportion relativement considérable par rapport à l'ozone consommé; cette proportion est nettement plus forte pour l'isomère *cis* que pour le *trans*, à l'inverse de ce qui se passe dans l'ozonation des isosafroles⁶⁾ et des anétholes⁴⁾.

¹⁾ Cette méthode a été quelquefois pratiquée industriellement; actuellement c'est le nitrobenzène que l'on utilise pour oxyder l'isoeugénol.

²⁾ Voir notamment E. BRINER & E. DALLWICK, *Helv.* **39**, 1446 (1956); C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. **243**, 630 (1956); E. DALLWICK & E. BRINER, *Helv.* **39**, 1826 (1956); E. BRINER, *Bull. Soc. chim. France* **1958**, 69.

³⁾ Ces 3 composés ont été mis à notre disposition, à l'état très pur, par M. Y. R. NAVES, Directeur Scientifique de la Maison L. GIVAUDAN & CIE, ce dont nous sommes reconnaissants à M. NAVES et à la Maison GIVAUDAN. La description complète des spectres d'absorption IR. de ces composés est donnée dans un mémoire de M. Y. R. NAVES & A. W. GRAMPOLOFF, paraissant dans un autre recueil.

⁴⁾ E. BRINER & M. RICCA, *Helv.* **41**, 2178 (1958).

⁵⁾ E. BRINER, S. FLISZÁR & M. RICCA, *Helv.* **42**, 749 (1959).

⁶⁾ E. BRINER, E. DALLWICK & M. RICCA, *Helv.* **41**, 1390 (1958).