

ALBERT MONDON, HANS JÜRGEN NESTLER¹⁾,
HEINZ-GEORG VILHUBER²⁾ und MANFRED EHRHARDT³⁾

Synthetische Arbeiten in der Reihe der aromatischen
Erythrina-Alkaloide, VIII⁴⁾

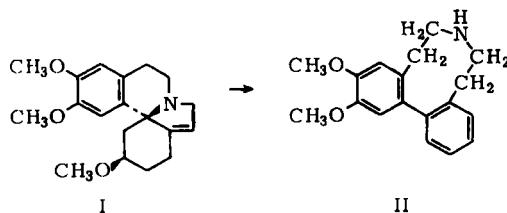
Die Synthese der „PRELOG-Base C₁₈H₂₁NO₂ aus Dihydroerysotrin“

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 3. Juli 1964)

Die Eigenschaften und Reaktionen des Brom-keto-lactams VI werden beschrieben. Während eine direkte Bromwasserstoff-Abspaltung zum Enol V nicht gelingt, führt die Einwirkung von Lithiumchlorid in Dimethylformamid nach HOLYSZ zu dem chlorhaltigen Enol XX, aus dem durch freiwillige Dehydrierung und Ringaufspaltung das partiell hydrierte 7*H*-Dibenz[*d,f*]azonin-Derivat XXX entsteht. Zum Strukturbeweis wird die Verbindung in die PRELOG-Base II umgewandelt.

V. PRELOG und Mitarbb.⁵⁾ erhielten aus Dihydroerysotrin (I) durch Bromcyan-Abbau und anschließende Reduktion mit Lithiumalanat eine inaktive, sekundäre Base C₁₈H₂₁NO₂, der sie nach dem oxydativen Abbau die Struktur II zuteilten. Wir fanden bei der Aufklärung chlorhaltiger Reaktionsprodukte aus einer anomal verlaufenden HOLYSZ-Reaktion einen Weg zur Synthese dieser Base.



Ausgangsmaterial für alle folgenden Versuche ist das Brom-keto-lactam VI; es wird durch Bromierung des früher beschriebenen Keto-enol-lactams III⁶⁾ in hoher Ausbeute gewonnen. Die Verbindung wurde eingehend untersucht, da sie zur Darstellung ungesättigter Erythrinane vom Typus V dienen sollte.

Die UV-Absorption von VI ist normal⁶⁾, im IR-Spektrum fällt die kurzwellige Lage der CO-Lactam-Bande bei 1717/cm auf, die bei den meisten Lactamen dieser Reihe zwischen 1670—1685/cm zu finden ist. Die Lage ändert sich nur unwesentlich beim

1) Diplomarb. Univ. Kiel 1962.

2) Diplomarb. Univ. Kiel 1963.

3) Diplomarb. Univ. Kiel 1964.

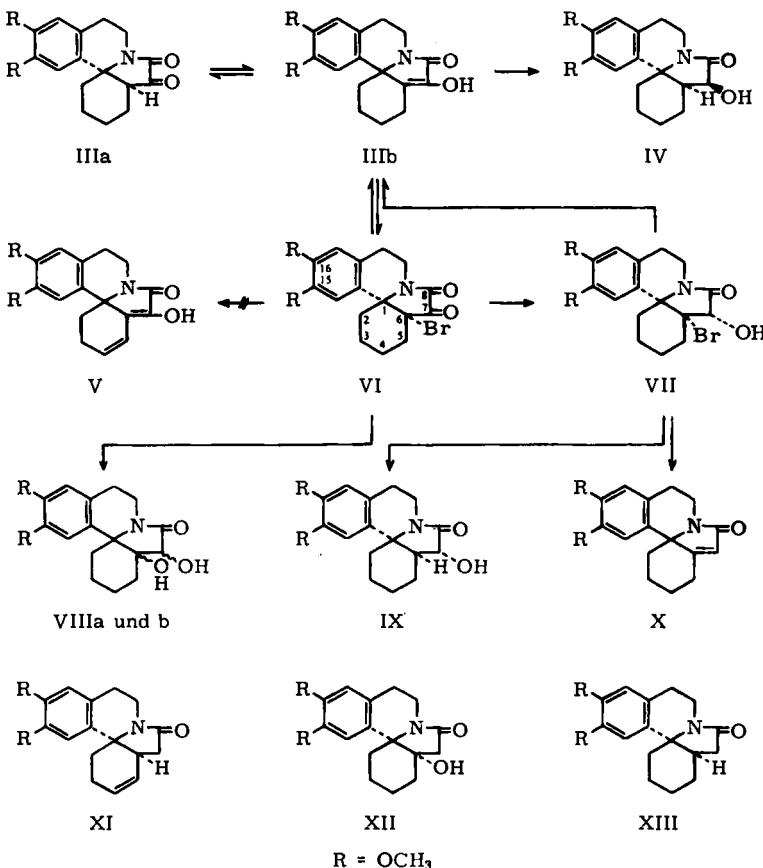
4) VII. Mitteil.: A. MONDON und H.-U. MENZ, Tetrahedron [London] **20**, 1729 [1964].

5) V. PRELOG, B. C. MCKUSICK, J. R. MERCHANT, S. JULIA und M. WILHELM, Helv. chim. Acta **39**, 498 [1956].

6) A. MONDON, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 [1959].

Austausch des Broms in VI gegen Chlor ($1715/\text{cm}$) und Jod⁷⁾ ($1708/\text{cm}$), erreicht dagegen fast den Normalwert beim Austausch gegen die Hydroxy-Gruppe ($1690/\text{cm}$).

Sterisch gehört VI zur Reihe der *cis*-Erythrinane, bezogen auf die Ringverknüpfung im hydrierten Indolteil der Molekel⁸⁾. Diese Zuordnung gründet sich auf folgende Umsetzungen: durch Reduktion mit Natriumborhydrid entsteht in hoher Ausbeute ein einheitliches Bromhydrin VII, das mit Zinkstaub in Eisessig zum Δ^6 -Lactam X reduziert wird. Die Entfernung des Broms in VII durch katalytische Hydrierung mit einem Pd/SrCO₃-Katalysator liefert als Hauptprodukt das 7α -Hydroxy-lactam IX^{6,9)}, dessen räumliche Anordnung am C-Atom 7 einen Angriff des Borhydrid-Anions in VI von der β -Seite her anzeigt. Wird das Ergebnis mit der Natriumborhydrid-Reduktion von III verglichen, die vorwiegend zum 7β -Hydroxy-lactam IV^{6,9)} führt, so ist zu folgern, daß in VI die Rückseite der Molekel durch ein α -ständiges Brom sterisch behindert sein muß. VII ist deshalb als $6\alpha,7\alpha$ -*cis*-Bromhydrin zu formulieren. Bei der Einwirkung von verdünntem Alkali wird sehr leicht Bromwasserstoff durch *trans*-



⁷⁾ Unveröffentlichte Versuche von Dipl.-Chem. P. R. SEIDEL.

⁸⁾ A. MONDON und K. F. HANSEN, Tetrahedron Letters [London] **14**, 5 [1960].

⁹⁾ A. MONDON, J. ZANDER und H.-U. MENZ, Liebigs Ann. Chem. **667**, 126 [1963], 1. c. 7).

Eliminierung abgespalten und das Keto-enol-lactam III zurückerhalten. Diese Reaktion wird schon bei der Einwirkung von Erdalkalcarbonaten beobachtet; daher kann bei der Reduktion mit einem inaktivierenden Pd-Katalysator auf diesem Trägermaterial ein Gemisch von III b, IV und IX neben Ausgangsmaterial entstehen⁷⁾. Aus diesem Grund führt auch die Reduktion von VI mit Raney-Nickel in Gegenwart von Alkali stets über III b zu IV, unabhängig davon, ob die Stufe VII durchlaufen wird oder nicht.

Die Ketogruppe in VI ist reaktionsträge und läßt sich mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Methanol/Schwefelsäure nicht nachweisen; ebenso wenig gelingt die Ketalisierung mit Äthylenglykol unter den üblichen Bedingungen. Auch das Brom ist am Brücken-C-Atom 6 so fest gebunden, daß es beim Erhitzen mit alkoholischer Silbernitrat-Lösung nicht reagiert; ein Austausch gegen die Acetylgruppe ist durch Kochen mit Silberacetat in Eisessig nicht zu erreichen⁷⁾.

Dagegen führt die Einwirkung von Kaliumhydroxyd in Diäthylenglykol bei 150° unter gleichzeitiger Reduktion der Ketogruppe zu einem Gemisch der Dihydroxy-lactame VIII a und b noch unbekannter Konfiguration. Arbeitet man unter HUANG-MINLON-Bedingungen in Gegenwart von Hydrazin, so entstehen zahlreiche Folgeprodukte, von denen hier die schon auf anderen Wegen dargestellten Verbindungen X⁶⁾, XI⁹⁾, XII⁹⁾ und XIII¹⁰⁾ genannt seien¹¹⁾. Die Isolierung des Δ^4 -Lactams XI gab den ersten Hinweis, daß die beabsichtigte Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem Sechsring möglich ist. Beim Austausch des Broms gegen die Hydroxygruppe zu XII wird die Konfiguration beibehalten. Auch das Hauptprodukt XIII, bei dem Brom und Ketogruppe reduktiv entfernt sind, gehört der gleichen sterischen Reihe an. Das Δ^6 -Lactam X kann aus XII unter alkalischen Bedingungen entstehen⁹⁾, doch können ebenso andere Zwischenstufen beteiligt sein. Die WOLF-KISHNER-Reduktion von VI hat nur theoretische Bedeutung und ist zur präparativen Darstellung der genannten Verbindungen ungeeignet.

DIE UMSETZUNG VON VI MIT COLLIDIN

Beim Versuch, aus VI bei 185° mit Collidin Bromwasserstoff abzuspalten, scheidet sich ein schwarzer Niederschlag ab, aus dem durch Sublimation im Vakuum Collidin-hydrobromid (85 %) isoliert wurde; es bleibt eine schwarze amorphe, kaum lösliche Substanz zurück. Aus der Collidin-Lösung wird das Keto-enol-lactam III gewonnen, das durch reduktive Entfernung des Broms entstanden ist; den Wasserstoff liefert offenbar das Collidin, das zu dem schwarzen Zersetzungspunkt dehydriert wird. In den Mutterlaugen wurde nach Methylierung mit Diazomethan nur der Enolmethyl-äther von III b⁶⁾ gefunden.

DIE UMSETZUNG VON VI MIT TRIMETHYLPHOSPHIT

Beim Erhitzen mit Trimethylphosphit in Xylol erweist sich das Brom in VI als reaktionsfähiger. Diese Umsetzung führt aber nicht zum α,β -ungesättigten Keton¹²⁾, sondern verläuft unter Abspaltung von Methylbromid quantitativ nach Art einer PERKOW-Reaktion¹³⁾ zum Enolphosphatester XIV.

¹⁰⁾ A. MONDON, Chem. Ber. 92, 1461 [1959].

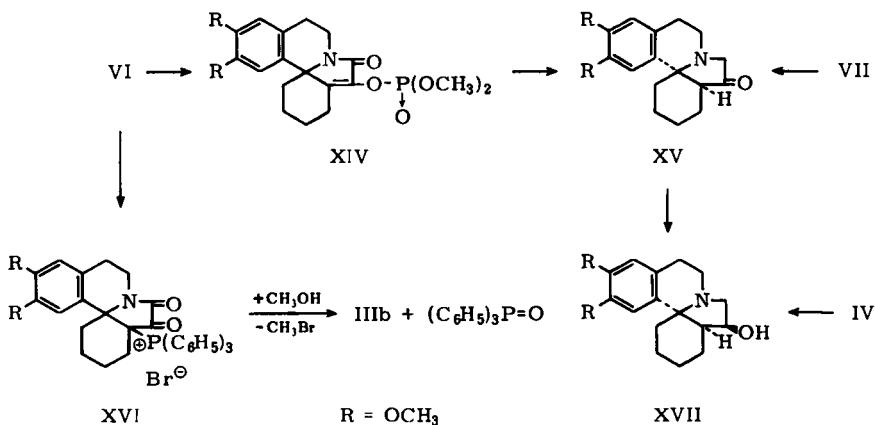
¹¹⁾ Die ausführliche Beschreibung des Versuchs folgt an anderer Stelle.

¹²⁾ F. HUNZIKER und F. X. MÜLLNER, Helv. chim. Acta 41, 70 [1958].

¹³⁾ vgl. F. W. LICHTENTHALER, Chem. Reviews 61, 607 [1961].

Auf einem anderen Wege wird das Brom in VI beim Erhitzen mit Triphenylphosphin in Benzol entfernt; dabei scheidet sich das quartäre Salz XVI ab, das unter der Einwirkung von Methanol in IIIb, Triphenylphosphinoxid und Methylbromid zerfällt. Der Reaktionsmechanismus ist von I. J. BOROWITZ und L. I. GROSSMANN¹⁴⁾ an anderen α -Brom-ketonen aufgeklärt worden.

Der Phosphatester XIV ist zur Darstellung der 7-Ketobase XV vorzüglich geeignet, da seine Lactamgruppe mit Lithiumalanat selektiv reduziert wird; die Base entsteht unter den gleichen Bedingungen auch aus VII, aber in geringerer Ausbeute. In beiden Fällen muß das Lithiumsalz des Enolats als Zwischenprodukt auftreten, das vom Reduktionsmittel nicht angegriffen wird. Nach der Isolierung liegt XV nur in der Ketoform vor und ist auch in verdünnter Natronlauge nicht mehr löslich; im IR-Spektrum der kristallinen Ketobase tritt keine OH-Bande auf. Die Reduktion mit Natriumborhydrid führt zur 7β -Hydroxybase XVII, die schon früher aus IV durch Reduktion mit Lithiumalanat erhalten wurde¹⁵⁾.



Bei den Versuchen zur Abspaltung von Bromwasserstoff zeigt die Verbindung VI eine ausgesprochene Tendenz zur Rückbildung der Enolform III b. Die Abspaltung von HBr aus dem Sechsring erfordert offenbar eine größere Aktivierungsenergie, da der stark gespannte Zwischenzustand des α,β -ungesättigten Ketons durchlaufen werden muß, bevor sich die Moleköl durch Enolisierung zum Endprodukt V stabilisieren kann. Die einseitige Reaktionsweise ist nach der Modellbetrachtung¹⁶⁾ nicht verständlich, da die Einstellung einer coplanaren, diaxialen *trans*-Konstellation für die C-Atome 5 und 6 leicht möglich ist.

Aussichtsreich für die Synthese von V konnte nur eine Methode sein, bei der die blockierende Eigenschaft der Ketogruppe erhalten bleibt, die reduktive Abspaltung des Broms unterdrückt ist und die Ablösung von HBr durch einen speziellen Mechanismus gefördert wird. Diese Eigenschaften vereinigt die HOLYSZ-Reaktion.

¹⁴⁾ Tetrahedron Letters [London] 11, 471 [1962].

15) H. P. FARO, Dissertat. Univ. Kiel 1962.

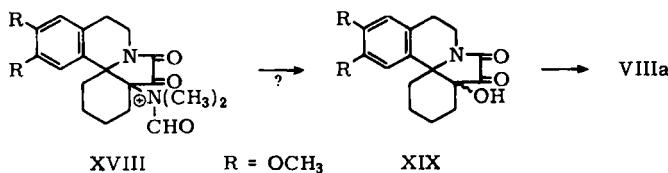
16) Dreiding-Stereomodelle.

DIE UMSETZUNG VON VI MIT LITHIUMCHLORID IN DIMETHYLFORMAMID

Bei dem von R. P. HOLYSZ¹⁷⁾ in der Steroidreihe ausgearbeiteten Verfahren zur Darstellung α,β -ungesättigter Ketone aus α -Brom-ketonen wird zur Bromwasserstoff-Abspaltung überschüssiges Lithiumchlorid in Dimethylformamid (DMF) bei 100° unter wasserfreien Bedingungen verwendet. Der glatte Reaktionsverlauf kann durch einen Anlagerungskomplex von LiCl an DMF erklärt werden, der eine *cis*-Abspaltung von Bromwasserstoff über einen Sechsring-Mechanismus begünstigt¹⁷⁾.

Die Übertragung der Methode auf VI erfordert höhere Temperaturen: bei 130° setzt die Reaktion ein, erreicht bei 140° eine annehmbare Geschwindigkeit und führt oberhalb von 145° zu einer schnell zunehmenden Verharzung des Materials. Weniger kritisch ist die Versuchsdauer; zur vollständigen Umsetzung sind etwa 3 Stunden bei 140–145° erforderlich. Am Modell von VI wird eine coplanare, diäquatoriale *cis*-Konstellation beim Umklappen des Sechsringes von der Sessel- in die Wannenform durchlaufen.

Das luftempfindliche Rohprodukt der Holysz-Reaktion ist ein komplexes Gemisch, aus dem die alkalilösliche Substanz A vom Schmp. 246° und die neutrale Substanz B vom Schmp. 271° wegen des guten Kristallisierungsvermögens direkt isolierbar sind. Aus dem alkalilöslichen Anteil (insgesamt 85 %) lassen sich durch Chromatographieren zwei weitere Verbindungen abtrennen: die erste ist das Keto-enol-lactam III, das wiederum durch reduzierende Eigenschaften des Reaktionsgemisches entstanden sein muß; die zweite ist das Ketol-lactam XIX¹⁸⁾ unbekannter Konfiguration, bei dem das Bromatom gegen die Hydroxygruppe ausgetauscht wurde. Dessen Bildung könnte durch Wasserspuren im Lösungsmittel verursacht sein, oder über ein quartäres Salz XVIII – ähnlich XVI – verlaufen, das erst bei der Aufarbeitung mit Wasser langsam zerfällt; hierfür spricht der Befund, daß die neutrale und in Wasser recht schwer lösliche Verbindung stets im wäßrig-alkalischen Auszug gefunden wird. Da aus XIX bei der Reduktion mit Natriumborhydrid VIIIa entsteht, sollten die beiden OH-Gruppen in diesem Diollactam *cis*-ständig sein.



Zum Überblick seien hier die gut reproduzierbaren Ausbeuten der Holysz-Reaktion vorangestellt:

Substanz A	13–15%	Keto-enol-lactam III	28–30%
Substanz B	6–7%	Ketol-lactam XIX	5–7%

Ein erheblicher Teil der vorwiegend alkalilöslichen Produkte ist noch ungeklärt; Versuche, das unbeständige Material durch Acetylierung oder Reduktion in stabilere

¹⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 75, 4432 [1953].

¹⁸⁾ XIX wurde auch aus III b mit Bleitetraacetat nach anschließender Verseifung gewonnen, vgl. P. R. SEIDEL, Diplomarb. Univ. Kiel 1962.

Verbindungen umzuwandeln, schlugen fehl — insbesondere war kein Nachweis für die Verbindung V zu erbringen.

Varianten der Holysz-Reaktion führen nicht zu besseren Ausbeuten, z. B. ist nach Zusatz von Lithiumcarbonat¹⁹⁾ zur Neutralisation des Bromwasserstoffs die Substanz A nicht mehr vorhanden, während B noch in einer Ausbeute von 6% gefunden wird. LiBr an Stelle von LiCl ist unwirksam und liefert neben wenig III nur Ausgangsmaterial zurück²⁰⁾.

In präparativer Hinsicht verläuft die Holysz-Reaktion unbefriedigend. Auffallenderweise enthalten aber die Substanzen A und B je ein Chloratom, für deren Herkunft ein einfacher Austausch gegen Brom nicht in Betracht kam. Die Absicht, einen Einblick in das Reaktionsgeschehen zu gewinnen, gab den Anlaß zur Strukturaufklärung der beiden Substanzen.

STRUKTURAUFKLÄRUNG DER SUBSTANZ A

Die in Alkali lösliche Substanz A vom Schmp. 246° verfärbt sich an der Luft und am Licht. Die Empfindlichkeit gegenüber Oxydationsmitteln wird durch die Reduktion alkoholischer Silbernitrat-Lösung bei Raumtemperatur bestätigt: in einem quantitativen Versuch wurden nach 17 Stunden 1.3 Äquivalente Silber abgeschieden unter Bildung eines orangefarbenen, amorphen Stoffes, der noch alles Chlor enthält, sich aber nicht in eine einheitliche Verbindung überführen ließ.

Charakteristisch für A ist eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion, wie sie bei konjugierten Enolen auftritt⁶⁾. Im Einklang damit zeigt das UV-Spektrum intensive Maxima bei 233 und 285 m μ und das IR-Spektrum eine stark assoziierte OH-Bande bei 3.07 μ ; die CO-Lactam-Bande tritt hier wieder normal bei 6.0 μ auf.

Die Substanz A ist schwer verbrennbar und liefert bei der Elementaranalyse stark abweichende Werte; die Summenformel C₁₈H₁₈ClNO₄ war erst aus den Folgeprodukten exakt zu ermitteln. Mit Acetanhydrid in Pyridin erhält man ein Monoacetat, dessen Verbrennung recht genaue Werte für C₂₀H₂₀ClNO₅ ergab. Das Acetat zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und wird durch alkoholische Silbernitrat-Lösung nicht verändert; mit verdünntem Alkali erfolgt in wenigen Minuten die Verseifung zum Ausgangsmaterial.

Einen tieferen Einblick vermittelt die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Gegenwart von Alkali, die unter Aufnahme von 3 Moll. Wasserstoff zum 7 β -Hydroxy-lactam IV^{6,9)} führt. Das Ergebnis bestätigt die obige Summenformel und gibt Aufschluß über das Ringsystem.

Das Chloratom ist in A sehr fest gebunden und läßt sich auch beim Erhitzen weder mit Silbernitrat noch mit Collidin nachweisen. Dagegen fällt mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazin in Methanol/Schwefelsäure langsam ein chlorfreies Bis-[2,4-dinitro-phenyl-hydrazon] aus, das nach der Summenformel C₃₀H₂₇N₉O₁₁ noch alle C-Atome des Ausgangsmaterials enthält²¹⁾. Aus diesem Grunde kann das Chloratom nicht aroma-

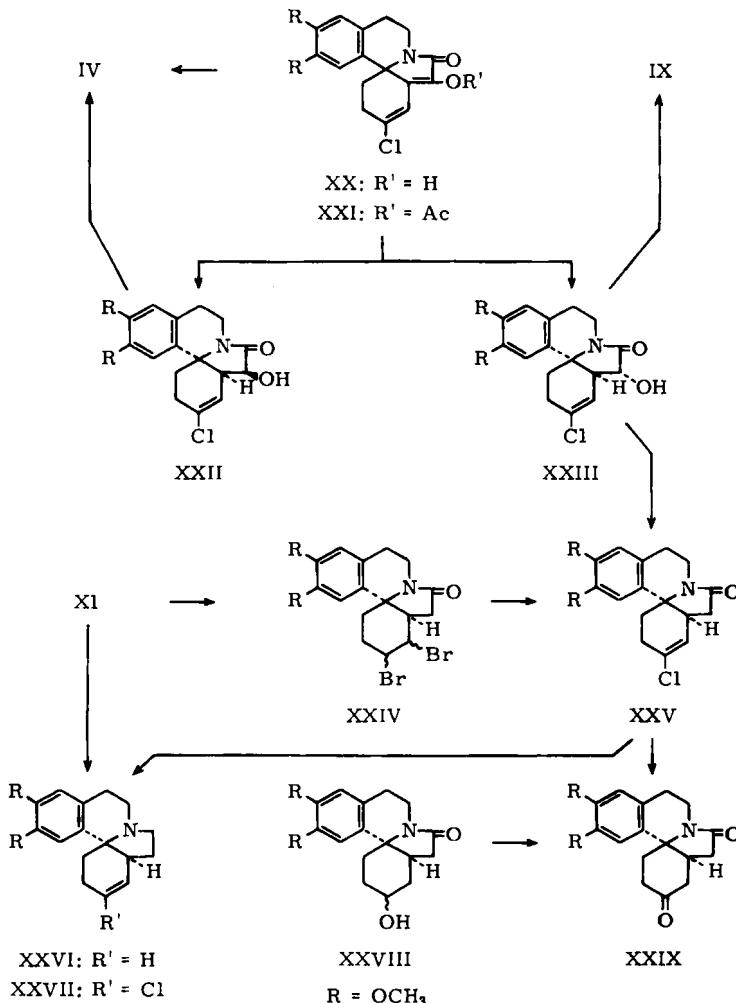
¹⁹⁾ R. JOLY, J. WARNANT, G. NOMINÉ und D. BERTIN, Bull. Soc. chim. France 1958, 366.

²⁰⁾ Weitere Angaben finden sich im Versuchsteil.

²¹⁾ Die Struktur des Derivats ist nicht bekannt.

tisch gebunden sein, als Haftstelle kommt nur eine der beiden Vinyl-Stellungen im Sechsring in Betracht, zwischen denen zugunsten des C-Atoms 4 entschieden werden konnte.

Unter Vorwegnahme dieses Befundes sind die Strukturen der Substanz A und ihres Monoacetats durch die Formulierungen XX und XXI wiederzugeben.



Der Beweis für die 4-Stellung des Chloratoms gelang auf folgendem Wege: Enole vom Typus III b werden mit Natriumborhydrid zu den epimeren 7 α - und 7 β -Hydroxy-Derivaten reduziert; diese Reaktion zeigt auch das Chlor-enol XX, aus dem die Verbindungen XXII und XXIII entstehen. Das Hauptprodukt kristallisiert gut und wird mit Platin in Methanol zum 7 α -Hydroxy-lactam IX hydriert — es hat daher die Formel XXIII. Das Nebenprodukt XXII wird durch Chromatographieren gereinigt und liefert bei der Hydrierung das 7 β -Hydroxy-lactam IV.

In XXIII ist das Chlor fast noch reaktionsträger als in XX, da die Verbindung nicht mehr mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin reagiert. Ebenso scheitern Versuche zur selektiven Reduktion des Chlors mit Lithium in tert.-Butanol und Tetrahydrofuran²²⁾. Dagegen lässt sich die Hydroxygruppe in XXIII über das Mesylat und Jodid durch Wasserstoff ersetzen unter Bildung des ungesättigten Chlorlactams XXV, das mit einer Chlorverbindung unbekannter Struktur identisch war, die früher aus dem Δ^4 -Lactam XI über das Dibromid XXIV durch Erhitzen mit LiCl in DMF erhalten wurde²³⁾. Eine Entscheidung über die Stellung des Chlors war auch nach dieser Reaktionsfolge nicht möglich, doch ist die Verbindung XXV Umsetzungen zugänglich, die mit XX und XXIII nicht gelangen. Lithiummalanat reduziert nicht nur die Lactamgruppe, sondern entfernt auch z. T. das Chloratom unter Bildung der bekannten Δ^4 -Base XXVI⁹⁾; als Hauptprodukt findet man die chlorhaltige Base XXVII. Der Versuch bestätigt die Lage der Doppelbindung in XX, XXIII und XXV. Entscheidender ist die Umsetzung von XXV mit konz. Schwefelsäure, die hier unter glatter Hydrolyse des vinylständigen Chlors zu einem Ketolactam führt, das sich von dem bekannten 5-Keto-lactam²³⁾ unterscheidet, aber mit dem 4-Keto-lactam XXIX völlige Übereinstimmung zeigt. Zum Vergleich wurde XXIX durch Chromsäureoxydation aus dem Gemisch der epimeren 4-Hydroxy-lactame XXVIII²⁴⁾ gewonnen. Damit ist in der Verbindung XXV und den vorangehenden Stufen die Stellung des Chloratoms bewiesen und das Strukturproblem für die Substanz A (XX) gelöst.

STRUKTURAUFKLÄRUNG DER SUBSTANZ B

Im Gegensatz zu A zeichnet sich die neutrale Substanz B durch große Beständigkeit aus; sie lässt sich z. B. durch Sublimation im Hochvakuum leicht reinigen. Alkoholische Silbernitrat-Lösung und wäßrige, sodaalkalische Permanganat-Lösung greifen die Verbindung auch bei längerem Erhitzen praktisch nicht an²⁵⁾.

B ist ebenfalls schwer verbrennbar und hat nach ihrer Summenformel $C_{18}H_{16}ClNO_4$ zwei H-Atome weniger als A. Auch die Spektren zeigen ein anderes Bild; im UV weist ein Maximum bei 250 m μ auf ein Biphenylsystem hin, während im IR eine scharfe Bande bei 2.76 μ eine NH-Gruppe vermuten lässt; im Carbonylbereich tritt nur eine Bande bei 6.0 μ auf, die der CO-Lactam-Gruppe zugeordnet wird. Diese Bande ist auffallend verbreitert und überlagert die CO-Schwingung eines konjuguierten Ketons, das durch ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon nachgewiesen wird; obwohl das Derivat gelb gefärbt ist, liegt sein UV-Maximum bei 381 m μ im Bereich konjugierter Ketone. Ein Chinoxalin-Derivat wird nicht gebildet. Nach Reduktion der Substanz B mit Natriumborhydrid ist die breite Carbonylbande des IR-Spektrums verschwunden und in eine scharfe CO-Lactam-Bande bei 6.0 μ umgewandelt, während bei 2.9 μ eine OH-Bande erscheint.

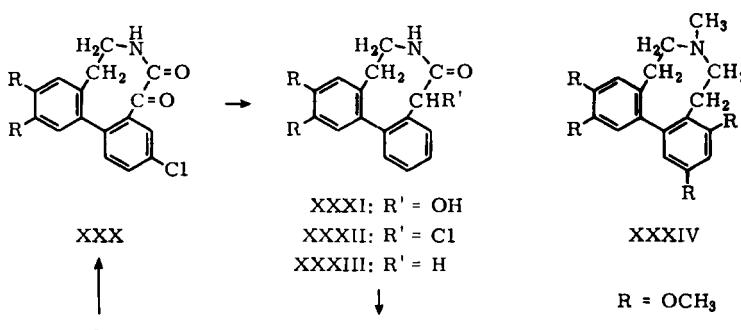
Den Eigenschaften der Substanz B wird am besten die Formulierung XXX gerecht, die durch Aufspaltung des Erythrinangerüstes zwischen dem C-Atom 1 und dem Stickstoff unter gleichzeitiger Aromatisierung des Sechsringes entstanden ist.

²²⁾ P. BRUCK, D. THOMPSON und S. WINSTEIN, Chem. and Ind. 1960, 405.

²³⁾ vgl. K. BÖTTCHER, Dissertat. Univ. Kiel 1960.

²⁴⁾ K. BOEHME, Dissertat. Univ. Kiel 1961.

²⁵⁾ Die Beständigkeit gegenüber Permanganat beruht auf der Unlöslichkeit der Substanz in Wasser.



Die Stellung des Chloratoms blieb zunächst unsicher, doch wurde festgestellt, daß die Substanz B ein Folgeprodukt der Substanz A ist und aus dieser unter den Bedingungen der HOLYSZ-Reaktion gewonnen wird. Da die Ringaufspaltung auch mit Lithiumtosylat an Stelle von Lithiumchlorid gelingt, kann das Chloratom in **XX** nicht an der Aromatisierung des Sechsringes beteiligt sein; auch ist ein Platzwechsel des reaktionsträgen Halogens unwahrscheinlich. Wir sehen deshalb die *p'*-Stellung im Biphenylsystem von **XXX** für die Haftstelle des Chlors als bewiesen an.

Nach dem Strukturvorschlag leitet sich die Substanz B vom gleichen Ringsystem ab wie die eingangs genannte Base II. Da die Stellungen der Methoxygruppen in beiden Verbindungen übereinstimmt, mußte der Beweis für die Formulierung **XXX** leicht zu erbringen sein.

Die katalytische Hydrierung der Substanz B mit Raney-Nickel in Gegenwart von Alkali verläuft stereospezifisch unter Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff zu dem chlorfreien Hydroxy-lactam **XXXI** von unbekannter Konfiguration. Die reaktionsfähige OH-Gruppe läßt sich leicht mit Thionylchlorid zum Chlorid **XXXII** umsetzen, das nach BUSCH und STÖVE zum Lactam **XXXIII** reduziert wird. Den Abschluß bildet die Reduktion des Lactams mit Lithiummalanat zu einer Base vom Schmp. 91°, die durch ein Pikrat vom Schmp. 243° charakterisiert ist. Beide Verbindungen wurden mit authentischen Präparaten von II aus Dihydroerysotrin²⁶⁾ verglichen und zeigten völlige Übereinstimmung nach Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum. Für die Substanz B ist damit die Struktur **XXX** bewiesen.

In den UV-Spektren von **XXXI**, **XXXII** und **XXXIII** verschwindet die Biphenylbande bei 250 m μ , da die aromatischen Ringe durch sterische Behinderung aus der Resonanzlage herausgedreht sind²⁷⁾. Bei **XXX** liegt dagegen eine resonanzfähige Anordnung des Biphenylsystems vor, wodurch die beiden Carbonylgruppen in *trans*-Stellung fixiert und zur Chinoxalin-Bildung nicht befähigt sind.

ERGEBNISSE UND THEORIE

Bei der Strukturaufklärung der chlorhaltigen Produkte aus der HOLYSZ-Reaktion von VI ist die Synthese der PRELOG-Base II ein mehr zufälliges Ergebnis. Sie ist präparativ nicht ergiebig, stellt aber die erste Totalsynthese eines partiell hydrierten 7*H*-

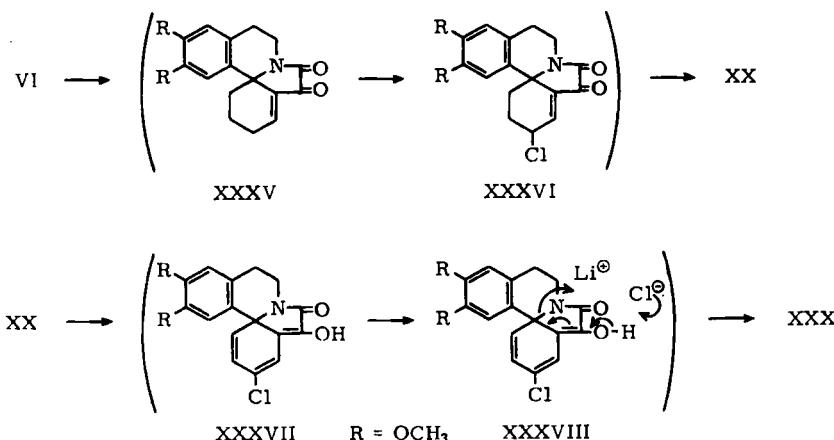
²⁶⁾ Herrn Professor Dr. V. PRELOG sind wir für die Überlassung der Vergleichssubstanzen zu großem Dank verpflichtet.

²⁷⁾ L. W. PICKETT, G. F. WALTER und H. FRANCE, J. Amer. chem. Soc. **58**, 2296 [1936].

Dibenz[*d,f*]azonins dar. Nach neueren Untersuchungen liegt dieses Ringsystem auch im Protostephanin (XXXIV) vor²⁸⁾, einem Alkaloid aus *Stephania japonica*, das von H. KONDO und T. SANADA²⁹⁾ isoliert wurde. In diesem Zusammenhang ist auch das Phenylidihydrothebain zu nennen, das bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Thebain entsteht³⁰⁾.

Die Bildung eines chlorhaltigen Produktes vom Typus XX bei der HOLYSZ-Reaktion ist unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Wir vermuten, daß Radikalreaktionen eine Rolle spielen, in deren Folge die Allyl-Stellung des primären Abspaltungsproduktes XXXV zu XXXVI chloriert wird. Danach stabilisiert sich das Zwischenprodukt durch Enolisierung zu XX. Diese Annahme wird durch Versuche gestützt, bei denen die HOLYSZ-Reaktion mit Azoisobuttersäure-dinitril oder mit Hydrochinon unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt wurde. In Gegenwart des Radikalstarters steigt die Ausbeute an A auf 20, die von B auf 8% an, während sie mit dem Radikalfänger auf 10 bzw. 3% absinkt. Daß die Werte gegenüber der Normalausführung nicht stärker abweichen, ist vielleicht auf die kurze Lebensdauer von XXXV zurückzuführen.

Ein weiterer Beweis für die Bildung aktiven Chlors unter HOLYSZ-Bedingungen läßt sich durch die Umsetzung von IIIb mit LiCl/DMF bei 160° erbringen, bei der in geringerer Menge das Chlor-keto-lactam VI (Cl an Stelle von Br) gefunden wird.



Wie weit die reduzierenden und dehydrierenden³¹⁾ Eigenschaften des LiCl/DMF-Gemisches mit einem Radikalzerfall verknüpft sind, bleibt ungewiß. Sicherlich wird die Dehydrierung der Ringaufspaltung vorangehen und diese erst ermöglichen. Aus XX würde XXXVII entstehen, das durch Elektronenverschiebung unter Mithilfe von LiCl, bzw. dessen Anlagerungskomplexes an DMF über XXXVIII zu XXX abreagiert; als treibende Kraft wirkt die Entspannung der Molekel, verbunden mit dem Gewinn an Resonanzenergie.

²⁸⁾ vgl. H. G. BOIT, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

²⁹⁾ J. pharmac. Soc. Japan 1927, Nr. 541, 31, C. 1927 II, 263.

³⁰⁾ K. W. BENTLEY und SIR ROBERT ROBINSON, J. chem. Soc. [London] 1952, 947.

³¹⁾ E. SCHWENK und CH. G. CASTLE, J. org. Chemistry 28, 136 [1963].

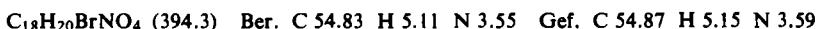
Durch diese Interpretation wird der mögliche Verlauf der anomalen HOLYSZ-Reaktion nur skizziert, um ihn zu sichern und in allen Einzelheiten zu klären, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die stete Förderung unserer Arbeiten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE³²⁾

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Zur Chromatographie wurde Aluminiumoxyd, standardisiert nach BROCKMANN, verwendet. Die katalytischen Hydrierungen mit Platin wurden stets mit vorreduziertem PtO₂ nach ADAMS durchgeführt. Die meisten IR-Spektren sind mit dem Infracord Modell 137 von PERKIN-ELMER aufgenommen (Angaben in Wellenlängen), einige mit dem Gitter-Spektrophotometer Modell 421 der gleichen Firma (Angabe in Wellenzahlen). Ohne nähere Angabe sind die Substanzen in KBr gepreßt gemessen. Die UV-Spektren sind mit dem Spektralphotometer Modell RPQ 20 A von C. ZEISS in Methanol gemessen.

cis-6a-Brom-15,16-dimethoxy-erythrinandion-(7,8) (VI): Zu 25 g IIIb⁶⁾ und 14 g Kaliumacetat in 250 ccm Eisessig läßt man unter Rühren und Wasserkühlten innerhalb von einer Stde. eine Lösung von 4 ccm Brom in 150 ccm Eisessig so schnell zutropfen, daß die Temp. bei 18–20° gehalten wird. Der Ansatz bleibt 45 Min. bei Raumtemp. stehen und wird dann i. Vak. vom Eisessig befreit. Man fügt zum Rückstand 150 ccm Wasser, löst die Salze und saugt die rote *Bromverbindung* unter Nachwaschen mit Wasser scharf ab; zuletzt wird aus Methanol umkristallisiert: gelbe Kristalle vom Schmp. 202° (Zers.); Ausb. 29–30 g (93–96%).



UV-Spektrum: λ_{\max} 240 und 285 m μ (log ε 3.66 und 3.83) und λ_{\min} 256 m μ (log ε 3.32).

IR-Spektrum: 1770 (CO-Keton) und 1717/cm (CO-Lactam).

In gleicher Weise wurden dargestellt:

cis-6a-Chlor-15,16-dimethoxy-erythrinandion-(7,8): Aus Methanol hellgelbe Kristalle vom Schmp. 208° (Zers.); IR-Spektrum: 1777 (CO-Keton) und 1715/cm (CO-Lactam).



cis-6a-Jod-15,16-dimethoxy-erythrinandion-(7,8)⁷⁾: Aus Methanol dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 173°; IR-Spektrum: 1750 (CO-Keton) und 1708/cm (CO-Lactam).

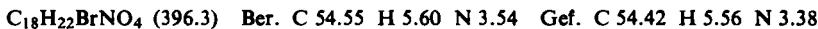


Katalytische Hydrierung von VI: 0.12 g VI werden in 50 ccm Methanol und 2 ccm 4n NaOH mit Raney-Nickel hydriert; die Wasserstoff-Aufnahme innerhalb von 140 Min. beträgt 14.4 ccm (ber. 14.6). Das Hydrierungsprodukt kristallisiert aus Benzol/Petroläther (40–60°), Schmp. 163° (bei 80° i. Vak. getrocknet) und ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit IV^{6,9)} identisch.

cis-6a-Brom-7a-hydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinanon-(8) (VII): 3.5 g VI werden in 35 ccm 95-proz. Äthanol mit 0.17 g Natriumborhydrid 25 Min. bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt mit 35 ccm Wasser, erhitzt bis zum kurzen Aufsieden und schüttelt erschöpfend mit Benzol aus. Die Benzollösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. bis zur begin-

³²⁾ Die Mikroanalysen wurden von Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt.

nenden Kristallisation eingeengt. Das Rohprodukt zeigt eine positive Beilstein-Probe, aber keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion; aus Benzol Schmp. 163° (i. Vak. bei 80–100° getrocknet), Ausb. 80–85%.



UV-Spektrum: λ_{\min} 255 m μ . ($\log \epsilon$ 2.24) und λ_{\max} 283 m μ . ($\log \epsilon$ 3.48); IR-Spektrum: 2.90 μ . (OH) und 5.92 μ . (CO-Lactam).

Als Nebenprodukt der Reduktion entsteht durch alkalische Spaltung (s. u.) *IIIb*, das in der Mutterlauge durch die blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion erkannt wird.

a) *Empfindlichkeit gegenüber Alkali*: 0.1 g *VII* in 2.5 ccm Äthanol werden mit 0.13 ccm 2n NaOH 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Man dampft die neutral reagierende Lösung i. Vak. ab, löst das organische Material in Äther und kristallisiert durch Einengen: Schmp. 174°. Die Substanz ist in verd. Alkali löslich, zeigt in Methanol eine blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion und ist nach Schmp. und IR-Spektrum mit *IIIb*⁶⁾ identisch.

b) *Reduktion mit Palladium*: 0.26 g *VII* werden in 40 ccm Äthanol mit 0.1 g Pd/SrCO₃-Katalysator (30-proz.) und Wasserstoff 20 Stdn. geschüttelt. Man zentrifugiert, dampft die klare Lösung i. Vak. ab und nimmt den Rückstand in Benzol auf. Durch Ausschütteln mit verd. Lauge kann *IIIb* entfernt und nachgewiesen werden, doch ist diese Operation für die nachfolgende chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd nicht notwendig, da *IIIb* sehr fest auf der Säule haftet. Durch Eluieren mit Benzol/2% Methanol wird das Hauptprodukt als farbloses Harz gewonnen, das aus Äther kristallisiert und bei 174° schmilzt; die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit *IX*^{6,9)} identisch.

Als Nebenprodukt wird beim Chromatographieren ein unbekannter Stoff vom Schmp. 220° abgetrennt.

c) *Reduktion mit Zinkstaub*: Zu einer Lösung von 2 g *VII* in 5 ccm Eisessig werden 1 g Zinkstaub und 1 ccm Wasser nach und nach zugefügt; man röhrt bei Raumtemp. insgesamt 8 Stdn., filtriert und dampft den Eisessig i. Vak. ab. Es wird in der üblichen Weise der Neutralteil isoliert und durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd gereinigt: Benzol/1% Methanol eluiert eine aus Äther kristallisierende Verbindung vom Schmp. 130° (Ausb. 96 mg), die mit *X*⁶⁾ nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch ist.

d) *Reduktion mit Lithiummalonat*: 0.2 g *VII* werden in 4 ccm absol. Dioxan mit 0.1 g Lithiumalanat 15 Stdn. bei 20° gerührt. Der basische Anteil ist nach der Beilstein-Probe frei von Brom und liefert mit Pikrinsäure nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol ein Pikrat vom Schmp. 180°, das nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem *Pikrat von XV* (s. u.) identisch ist.

6.7-Dihydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinanon-(8) (*VIIa* und *b*): In 40 ccm Diäthylenglykol werden bei 100° 6 g KOH und danach 2 g *VI* gelöst; die Temp. wird auf 150° gesteigert und 20 Min. gehalten. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 160 ccm Wasser, schüttelt mehrmals mit Chloroform aus, wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Der Rückstand der Chloroformlösung wird in Benzol an Kieselgel chromatographiert: mit Benzol/3% Methanol wird nach Abtrennung eines Vorlaufs (0.25 g, u. a. *IIIb* enthaltend) als Hauptprodukt das Diol *VIIa* (0.98 g) und danach das Diol *VIIb* (0.21 g) gewonnen.

VIIa schmilzt aus Benzol/Petroläther (40–60°) bei 187°. Zur Analyse wurde 4 Stdn. i. Hochvak. bei 120° getrocknet.



UV-Spektrum: λ_{\max} 212, 232 (Sch) und 282 m μ . ($\log \epsilon$ 4.29, 3.93 und 3.61) und λ_{\min} 252 m μ . ($\log \epsilon$ 2.77). IR-Spektrum: Dublett 3340 und 3265 (OH), 1672/cm (CO-Lactam).

VIIIb schmilzt aus Benzol/Äther bei 152°; zur Analyse wurde 4 Stdn. i. Hochvak. bei 80° getrocknet.

$C_{18}H_{23}NO_5 \cdot \frac{1}{3} C_6H_6$ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.70 H 7.00 N 3.78

UV-Spektrum: übereinstimmend mit dem von VIIIa. IR-Spektrum: 3505 (Schulter), 3440 breiter Trog (OH) und 1673/cm (CO-Lactam).

Umsetzung von VI mit Collidin: 2.0 g VI werden in 20 ccm *symm. Collidin* unter Stickstoff 70 Min. auf 185° erhitzt. Die Lösung färbt sich tiefdunkel unter Abscheidung schwarzer Krusten, die nach dem Erkalten abgesaugt und mit Benzol gewaschen werden; beim Erhitzen des schwarzen Rückstands auf 150° (Badtemp.)/0.01 Torr sublimiert farbloses *Collidinhydrobromid* (0.89 g, 85%).

Das Filtrat wird i. Vak. vom Collidin befreit und der Rückstand noch längere Zeit bei 100°/12 Torr erhitzt. Man löst dann in 2n NaOH, äthert aus, säuert die alkal. Lösung mit 2n H_2SO_4 an und äthert wieder aus. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung liefert nach dem Einengen Kristalle vom Schmp. 175°, die in allen Eigenschaften mit IIIb⁶⁾ übereinstimmen; Ausb. 1.26 g (79%).

Die dunkel gefärbte Mutterlauge wird mit überschüss. äther. *Diazomethan*-Lösung versetzt und 15 Stdn. aufbewahrt. Man isoliert den Neutralteil, reinigt durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd und isoliert als einziges Produkt eine Verbindung vom Schmp. 132° (aus Äther/Pentan), die mit dem *Enolmethylether* von IIIb⁶⁾ identisch ist; Ausb. 0.29 g (14%).

Dimethylphosphorsäureester des Enols IIIb (XIV): 4.75 g VI, 35 ccm absol. Xylol und 4.65 g *Trimethylphosphit* werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Xylol wird i. Vak. entfernt und der Rückstand bei 10 Torr längere Zeit auf 100° erhitzt. Das zurückbleibende glasklare Harz ist nach der Beilstein-Probe frei von Brom, es zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und ist gegenüber Brom gesättigt; der Nachweis von Phosphor³³⁾ ist positiv. Das Harz kristallisiert nach mehreren Tagen und wird zur Analyse aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Schmp. 123°, Ausb. quantitativ.

$C_{20}H_{26}NO_7P$ (423.4) Ber. C 56.73 H 6.19 N 3.31 Gef. C 56.84 H 5.98 N 3.52

UV-Spektrum: λ 220 (log ε 4.34), λ_{\max} 265 (3.47) und λ_{\min} 282 mμ (3.65). IR-Spektrum: 5.82 μ (CO-Lactam), 7.71 μ (P=O) und 9.7 μ (P—O—C).

cis-15,16-Dimethoxy-erythrinanon-(7) (XV): 0.85 g XIV werden in 10 ccm absol. Dioxan mit 0.3 g *Lithiummalatan* 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt³⁴⁾. Der Ansatz wird in der üblichen Weise zerlegt³⁵⁾ und die Base isoliert; sie kristallisiert aus wenig Äther und schmilzt bei 143°; Ausb. 0.51 g (84%).

$C_{18}H_{23}NO_3$ (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65 Gef. C 71.76 H 7.57 N 4.71

UV-Spektrum: λ_{\max} 210 und 282 mμ (log ε 4.16 und 3.52), λ_{\min} 257 mμ (log ε 2.94). IR-Spektrum: 5.7 μ (CO-Fünfring).

Pikrat: Aus Methanol dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 181°.

*cis-7β-Hydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinan (XVII)*¹⁵⁾

a) 1.5 g IV^{6,9)} werden in 40 ccm absol. Dioxan mit 0.5 g *Lithiummalatan* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man isoliert die Base in der üblichen Weise³⁵⁾ und kristallisiert aus Äther; Schmp. 124°, Ausb. 1.05 g (73%).

$C_{18}H_{25}NO_3$ (303.4) Ber. C 71.25 H 8.31 N 4.62 Gef. C 71.34 H 8.42 N 4.64

³³⁾ F. FEIGL, Spot Tests, Vol. II, Organic Applications, 4. Aufl., S. 77, Elsevier, Amsterdam 1954.

³⁴⁾ Wegen Entwicklung flüchtiger Phosphorverbindungen ist der Versuch unter dem Abzug durchzuführen.

³⁵⁾ V. M. Mićović und M. Lj. MIHAJOVIĆ, J. org. Chemistry 18, 1190 [1953].

b) 0.2 g *XV* werden in 30 ccm 95-proz. Äthanol mit 0.1 g *Natriumborhydrid* 2 Stdn. bei 20° gerührt. Man säuert mit verd. Schwefelsäure an, macht danach wieder mit verd. Natronlauge alkalisch und schüttelt mit Chloroform aus. Die eingeeigte Chloroformlösung wird an Aluminiumoxyd chromatographiert; beim Eluieren mit Methylenchlorid/0.1% Methanol wird eine Base vom Schmp. 124° (aus Äther) gewonnen (0.11 g), die mit der unter a) gewonnenen identisch ist.

Umsetzung von VI mit Triphenylphosphin: 0.99 g (2.5 mMol) *VI* werden in 10 ccm absol. Benzol unter Erwärmung gelöst, dazu fügt man eine Lösung von 0.66 g (2.5 mMol) *Triphenylphosphin* in 5 ccm absol. Benzol und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Es scheidet sich das Salz *XVI* als Harz ab, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Eine Lösung in Methanol wird nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhitzt: es sublimiert bei 130° (Badtemp.)/0.05 Torr *Triphenylphosphinoxyd* vom Schmp. 155°, danach destilliert bei 180°/0.01 Torr ein Harz, das aus Äther kristallisiert, Schmp. 178°, identisch mit *IIIb*.

*Holysz-Reaktion*¹⁶⁾ (*Normalansatz*): Eine Mischung von 3.0 g (7.6 mMol) *VI*, 1.0 g (23.6 mMol) *LiCl* und 30 ccm absol. DMF wird unter Stickstoff 25 Min. auf 110° bis zur Lösung erhitzt, danach wird die Temp. gesteigert und 185 Min. bei 142° gehalten. Man destilliert das Lösungsmittel bei 70° i. Vak. ab, schüttelt den dunkelgefärbten Rückstand mit 50 ccm Wasser und 75 ccm Äther/Chloroform (1:2) aus und wäscht die organische Phase 2 mal mit 75 ccm Wasser; nach Abfiltrieren amorpher Bestandteile wird durch Ausschütteln mit 100 ccm 1*n* NaOH in alkalilösliche und neutrale Reaktionsprodukte getrennt.

4-Chlor-7-hydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinandien-(4,6)-on-(8) (XX): Die alkalisch-wässr. Phase (s. o.) wird mit 30 ccm Äther/Chloroform (2:1) nachgewaschen, mit 75 ccm 2*n* H₂SO₄ angesäuert und 3 mal mit je 50 ccm Äther/Chloroform (1:1) ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft; man kristallisiert zuerst aus 10 ccm heißem Benzol und danach 2 mal aus Methanol: gelbliche Kristalle vom Schmp. 246°; Ausb. 0.37 g (14%). Die Analysensubstanz zeigt in Methanol eine rein grüne Eisen(III)-chloridreaktion und eine positive Beilstein-Probe; beim Aufschluß nach LASSAGNE wird Chlor nachgewiesen. Die Verbindung ist licht- und luftempfindlich und verfärbt sich in wenigen Tagen. Mit alkohol. Silbernitratlösung scheidet sich bei Raumtemp. ein hellgrauer Niederschlag von metallischem Silber ab, eine Fällung von Silberchlorid ist auch nach längerem Erhitzen nicht nachweisbar.

C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₄ (347.8)	Ber. C 62.16	H 5.21	Cl 10.19	N 4.03
	Gef. C 65.50	H 5.19	Cl 9.16	N 3.88
	Gef. C 63.92	H 5.50		N 4.70
	Gef. C 62.27	H 5.52		N 4.22

UV-Spektrum: λ_{max} 210, 233 und 284.5 m μ (log ϵ 4.33, 4.26 und 4.17), λ_{min} 219.5 und 259 m μ (log ϵ 4.17 und 4.00). IR-Spektrum: 3.07 μ (OH-assoziiert) und 6.0 μ (CO-Lactam).

Untersuchung des alkalilöslichen Restgemisches: Ausgangsmaterial ist das Harz aus der benzol. Mutterlauge von XX (s. o.); es löst sich in verd. Alkali mit grüner Farbe und zeigt in Methanol eine tiefblaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

a) *Chromatographische Trennung:* 1.05 g Harz (aus einem 5.7-mMol-HOLYSZ-Ansatz) werden in Benzol an Florisil chromatographiert und mit steigendem Zusatz von Methanol eluiert: mit 3% Methanol wird zuerst *IIIb* isoliert (0.5 g, 28%), es folgen mit 7% Methanol ein roter Begleitstoff (0.07 g) und mit 10% Methanol Reste von XX (0.038 g). Mit steigendem Zusatz von Methanol gewinnt man ein Harz (0.12 g), das keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigt und aus Äther kristallisiert, Schmp. 234°. IR-Spektrum: 2.97 μ (OH), 5.60 μ (CO-Fünf-

ring-Keton und 5.93μ (CO-Lactam). Die Verbindung wurde durch Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit *6-Hydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinandion-(7,8)* (XIX)¹⁸⁾ identifiziert.

b) *Acetylierung*: Etwa 5 g Harz (aus einem 25.4-mMol-HOLYSZ-Ansatz) werden mit 25 g *Acetanhydrid* und 0.05 g *p-Toluolsulfonsäure* 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das überschüss. Acetanhydrid wird i. Vak. abgedampft und der schwarze Rückstand in Chloroform aufgenommen. Nach Ausschütteln mit 1*n* NaOH³⁶⁾ destilliert man den Neutralteil (240° Badtemp./0.05 Torr) und chromatographiert das noch dunkel gefärbte Destillat an Aluminiumoxyd: mit Benzol/Methanol (10:1) eluiert ein farbloses Harz, das aus Benzol kristallisiert, Schmp. 224°; Ausb. 0.45 g (4.8%). Die Verbindung ist das *Acetat von XIX*:



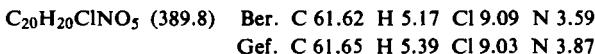
IR-Spektrum: 5.61μ (CO-Fünfring-Keton), 5.75μ (CO-Acetat) und 5.88μ (CO-Lactam).

Die Verseifung des Acetats mit methanolischer Kalilauge (14 Std. bei 65°) führt zu XIX.

c) *Reduktion mit Natriumborhydrid*: Etwa 5 g Harz (aus einem 25.4-mMol-HOLYSZ-Ansatz) werden in 100 ccm 0.4*n* NaOH gelöst und unter Rühren mit 1.3 g *Natriumborhydrid* reduziert. Man läßt 4 Std. bei 20° reagieren, säuert mit 30 ccm 2*n* H₂SO₄ an und isoliert durch Ausschütteln mit Äther/Chloroform (1:1) den Neutralteil (4.18 g). Aus Benzol wird IV direkt durch Kristallisation gewonnen, Schmp. 161°; Ausb. 1.3 g (16%). Die Mutterlauge wird an Aluminiumoxyd chromatographiert und liefert mit Benzol/1.5% Methanol 0.3 g IX vom Schmp. 170° (3.7%), 0.64 g Gemisch IV + IX (8%) und mit Benzol/5% Methanol 0.13 g VIIa vom Schmp. 187°.

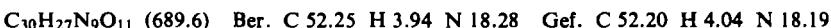
VIIa wird auch aus XIX auf gleichem Weg gewonnen.

Enolacetat XXI: 0.17 g (0.48 mMol) XX werden in 10 ccm Pyridin gelöst und nach Zugabe von 5 ccm *Acetanhydrid* 2 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Die rote Lösung wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand 2mal aus Methanol kristallisiert; farblose Kristalle vom Schmp. 171°; Ausb. 0.1 g (54%). Die Substanz reagiert nicht mit alkohol. Silbernitratlösung.



UV-Spektrum: λ_{\max} 210, 239 und 257 m μ ($\log \epsilon$ 4.23, 4.20 und 4.16), λ_{Sch} 288 m μ ($\log \epsilon$ 4.02), λ_{\min} 219 und 249 m μ ($\log \epsilon$ 3.97 und 4.15). IR-Spektrum: 5.62μ (CO-Ester), 5.88μ (CO-Lactam) und 8.35μ (Acetat).

Umsetzung von XX mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin: Aus 0.1 g XX werden mit *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* in Methanol/Schwefelsäure nach mehrätigem Stehenlassen 0.17 g Rohprodukt erhalten. Aus dem Gemisch wird durch präparative Dünnschichtchromatographie an Al₂O₃ mit Benzol/Chloroform (1:1) das Hauptprodukt isoliert; goldglänzende, tiefrote Blättchen aus Chloroform/Methanol vom Schmp. 258°.



UV-Spektrum (CHCl₃): λ_{\max} 371 und 479 m μ ($\log \epsilon$ 4.56 und 4.78). Das Derivat löst sich in methanol. Kalilauge mit tiefblauer Farbe.

cis-4-Chlor-7a-hydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinanen-(4)-on-(8) (XXIII): Zu einer Lösung von 0.508 g (1.46 mMol) XX in 33 ccm 0.1*n* NaOH gibt man 0.19 g (5.05 mMol) *Natriumborhydrid* und röhrt 5 Std. bei 20°. Nach Ansäuern mit 2*n* HCl wird 4mal mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt und der Neutralteil wie üblich isoliert (0.42 g Harz). Das aus Methanol kristallisierende Rohprodukt schmilzt nach 2maligem Umkristallisieren aus Äther

³⁶⁾ Die Enolacetate von IIIb und XX wurden unter diesen Bedingungen schon verseift.

bei 156–157°; nach Chromatographieren an Aluminiumoxyd steigt der Schmp. auf 162°. UV-Spektrum: λ_{max} 209, 233 (Sch) und 283 m μ ($\log \epsilon$ 4.33, 3.93 und 3.95) und λ_{min} 254 m μ ($\log \epsilon$ 2.79). IR-Spektrum: 2.95 μ (OH) und 5.92 μ (CO-Lactam).

Katalytische Hydrierung: 0.142 g *XXIII* werden in 25 ccm Methanol unter Zusatz von 0.084 g Natriumacetat mit Platin hydriert. Innerhalb von 30 Min. werden 19.2 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 19.5 ccm für 2 Moll.). Das Hydrierungsprodukt schmilzt bei 172° (Äther) und ist mit *IX*^{6,9} identisch.

Mesylat: 0.1 g *XXIII* in 2 ccm absol. Pyridin und 0.2 ccm Mesylchlorid in 4 ccm absol. Pyridin werden unter Eiskühlung gemischt. Man bewahrt 2 Tage im Eisschrank auf, gießt dann in Eiswasser und schüttelt mit Chloroform aus. Der Rückstand der Chloroformlösung ist kristallin und wird aus Äther umkristallisiert, Schmp. 178°; Ausb. 0.09 g (70%). IR-Spektrum: 5.82 μ (CO-Lactam) und 8.48 μ (Mesylat).

$C_{19}H_{22}ClNO_6S$ (427.9) Ber. C 53.32 H 5.19 Cl 8.28 N 3.27
Gef. C 53.23 H 4.97 Cl 7.85 N 3.45

cis-4-Chlor-7 β -hydroxy-15,16-dimethoxy-erythrinanen-(4)-on-(8) (*XXII*): 0.18 g harziges Rohprodukt (*XXIII* + *XXII*) (s. o.) werden in Benzol an Aluminiumoxyd chromatographiert: mit Benzol/2% Methanol eluiert zuerst 0.11 g *XXIII*, danach 0.06 g *XXII*, das nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther bei 142° schmilzt. Das UV-Spektrum entspricht *XXIII*, das IR-Spektrum hat Banden bei 3.0 μ (OH) und 5.97 μ (CO-Lactam).

Mikrohydrierung: 19.7 mg *XXII* nehmen in Methanol unter Zusatz von Natriumacetat mit Platin 2.72 ccm Wasserstoff auf (ber. 2.68 ccm). Das Hydrierungsprodukt schmilzt bei 162° (Äther) und ist mit *IV*^{6,9} identisch.

cis-4,5-Dibrom-15,16-dimethoxy-erythrinanen-(8) (*XXIV*)²³⁾: Eine Lösung von 2.6 g *XI*⁹ in 10 ccm Chloroform wird langsam mit einer Lösung von 1.4 g Brom in 10 ccm Chloroform versetzt und 2 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Man wäscht mit gesätt. Natriumhydrogen-carbonat-Lösung und Wasser, trocknet und dampft ab. Der kristalline Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 192°; Ausb. 2.59 g (65%).

$C_{18}H_{21}Br_2NO_3$ (459.2) Ber. Br 34.83 Gef. Br 34.43

UV-Spektrum: λ_{max} 211 und 285 m μ ($\log \epsilon$ 4.25 und 3.56) und λ_{min} 255 m μ ($\log \epsilon$ 2.60). IR-Spektrum: 5.86 μ (CO-Lactam).

cis-4-Chlor-15,16-dimethoxy-erythrinanen-(4)-on-(8) (*XXV*)

a)²³⁾ 1.0 g *XXIV* wird mit 0.6 g LiCl in 25 ccm absol. DMF 4 Stdn. unter Stickstoff auf 150° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung (s. o.) wird als Neutralteil ein Harz isoliert, dessen Destillat bei 170° Badtemp./0.01 Torr aus Aceton/Äther kristallisiert, Schmp. 138°; Ausb. 0.4 g (55%).

$C_{18}H_{20}ClNO_3$ (333.8) Ber. C 64.76 H 6.04 Cl 10.62 N 4.19
Gef. C 64.29 H 5.99 Cl 10.72 N 4.14

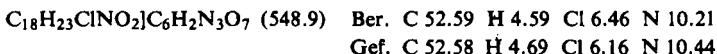
UV-Spektrum: λ_{max} 212, 232 (Sch) und 282 m μ ($\log \epsilon$ 4.28, 3.92 und 3.58) und λ_{min} 253 m μ ($\log \epsilon$ 2.74). IR-Spektrum: 5.94 μ (CO-Lactam).

b) 0.11 g *Mesylat* von *XXIII* werden in 20 ccm absol. Aceton mit 1 g wasserfreiem Natrium-jodid 45 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man schüttelt mit Wasser und Chloroform aus und isoliert als Rückstand der getrockneten Chloroformlösung 0.12 g Harz (87%). Das Rohprodukt wird in 40 ccm 95-proz. Äthanol mit 0.4 g Zinkstaub 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert, versetzt mit 40 ccm Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und isoliert den Neutralteil. Das Destillat bei 170° Badtemp./0.01 Torr kristallisiert aus Äther, Schmp.

138°; Ausb. 0.06 g (75%). Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der unter a) erhaltenen identisch.

Mikrohydrierung: 13.5 mg XXV nehmen in 4 ccm Methanol mit Platin 1.97 ccm Wasserstoff auf (ber. 1.95 ccm für 2 Moll.). Das Hydrierungsprodukt schmilzt bei 117° (Äther) und ist mit *XIII*¹⁰⁾ identisch.

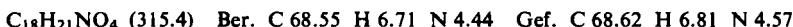
Reduktion mit Lithiumalanat: 0.059 g XXV werden mit 0.04 g Lithiumalanat in 5 ccm absol. Dioxan 3.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man zerlegt in der üblichen Weise³⁵⁾ und isoliert 0.038 g ölige Base, die durch präparative Dünnschichtchromatographie an Al₂O₃ mit Benzol/0.5% Methanol getrennt wird. Das Hauptprodukt (0.022 g) zeigt eine positive Beilstein-Reaktion und liefert aus Methanol das *Pikrat der Base XXVII* vom Schmp. 170°.



Das Nebenprodukt (0.01 g) zeigt keine Beilstein-Reaktion und liefert aus Methanol ein *Pikrat* vom Schmp. 204°, das nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem Pikrat der Base *XXVI* (aus XI⁹⁾) identisch ist.

cis-15,16-Dimethoxy-erythrinandion-(4.8) (XXIX)

a) 0.15 g XXV werden in 20 ccm eiskalter, konz. Schwefelsäure gelöst und 24 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Man gießt in 200 ccm Wasser, schüttelt mit Chloroform erschöpfend aus und isoliert 0.12 g Neutralprodukt. Nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd durch Eluieren mit Benzol/0.5% Methanol kristallisiert die Substanz aus Benzol/Äther, Schmp. 163°; Ausb. 0.11 g (75%). Die Beilstein-Probe ist negativ.

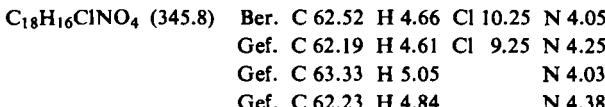


UV-Spektrum: λ_{max} 210, 232 (Sch) und 282 m μ ($\log \epsilon$ 4.33, 3.90 und 3.60) und λ_{min} 252 m μ ($\log \epsilon$ 2.85). IR-Spektrum: 5.8 μ (CO-Sechsring-Keton) und 5.93 μ (CO-Lactam).

b) Eine Lösung von 0.32 g *XXVIII*²⁴⁾ in 3 ccm Pyridin wird mit einer Lösung von 0.3 g *Chromtrioxyd* in 3 ccm Pyridin³⁷⁾ vermischt und 16 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Man verdünnt mit 50 ccm Wasser, schüttelt mit Chloroform aus und isoliert 0.29 g Neutralteil, der wie unter a) gereinigt wird, Schmp. 163°; Ausb. 0.25 g (70%). Die Verbindung ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der unter a) gewonnenen identisch.

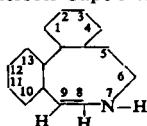
11-Chlor-2,3-dimethoxy-5,6,8,9-tetrahydro-7H-dibenz[d,f]azonin-dion-(8,9)³⁸⁾ (XXX)

a) Der aus der organischen Phase der Holysz-Reaktion (s. o.) gewonnene Neutralteil (0.41 g) ist ein Harz, das unter Methanol sofort kristallisiert. Die Verbindung lässt sich bei 215° Badtemp./0.01 Torr sublimieren oder wird aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 271°; Ausb. 0.16 g (6.1%).



³⁷⁾ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER und L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 [1953].

³⁸⁾ Bezifferung nach Patterson-Capell-Walker, The Ring Index, 2. Aufl., Amer. chem. Soc. 1960 (Nr. 3771):



7H-Dibenz[d,f]azonin

UV-Spektrum: λ_{\max} 217, 250 und 340 m μ ($\log \epsilon$ 4.47, 4.19 und 3.55), λ_{\min} 241 und 303 m μ ($\log \epsilon$ 4.16 und 3.23). IR-Spektrum: 2.76 μ (NH) und 6.0 μ (CO-Lactam und CO-Keton-konj.).

Aus der Mutterlauge lässt sich durch Chromatographieren kein einheitliches Produkt mehr gewinnen; Ausgangsmaterial ist nur noch in Spuren nachweisbar.

b) 0.21 g *XX* werden mit 0.36 g *LiCl* in 10 ccm DMF analog VI (s. o.) umgesetzt. Aus dem Neutralteil wird eine Substanz vom Schmp. 271° isoliert (Ausb. 7 mg), die mit der unter a) gewonnenen identisch ist. Aus dem alkalilöslichen Anteil wird etwas Ausgangsmaterial (0.05 g) zurückgewonnen.

c) 0.37 g *XX* werden mit 0.66 g *Lithiumtosylat* in 10 ccm DMF unter Stickstoff 4 Stdn. auf 140° erhitzt. Der Neutralteil wird bei 180°/5·10⁻⁴ Torr sublimiert und aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 271°; Ausb. 0.044 g (10.8%). Die Verbindung ist mit der unter a) gewonnenen identisch.

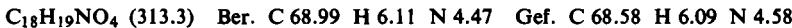
2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus Chloroform/Methanol dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 269°; UV-Spektrum: λ_{\max} 381.3 m μ . ($\log \epsilon$ 4.55).

Reduktion mit Natriumborhydrid: 0.12 g *XXX* werden in 15 ccm Isopropylalkohol mit 0.06 g *Natriumborhydrid* 3 Stdn. bei 20° gerührt. Nach Ansäuern mit 1 ccm 2*n* H₂SO₄ wird mit Benzol ausgeschüttelt, der Neutralteil isoliert und aus Äther umkristallisiert, Schmp. 235°.



UV-Spektrum: λ_{\max} 215 und 290 m μ ($\log \epsilon$ 4.49 und 3.55) und λ_{\min} 266 m μ ($\log \epsilon$ 3.45). IR-Spektrum: 2.82–2.95 μ breit (NH und OH) und 6.0 μ (CO-Lactam).

9-Hydroxy-2.3-dimethoxy-5.6.8.9-tetrahydro-7*H*-dibenzo[*d,f*]azoin-on-(8) (XXXI): 28.4 mg *XXX* werden in 20 ccm Methanol und 0.5 ccm 4*n* NaOH mit Raney-Nickel hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme betrug nach 3 Stdn. 3.7 ccm, nach 17 Stdn. 4.1 ccm (ber. 4.0 ccm für 2 Moll.). Das chlorfreie Hydrierungsprodukt kristallisiert aus Äther, Schmp. 245°; Ausb. 76%.



UV-Spektrum: λ_{\max} 214, 254 (Sch) und 290 m μ ($\log \epsilon$ 4.48, 3.78 und 3.70) und λ_{\min} 273 m μ ($\log \epsilon$ 3.44). IR-Spektrum: 2.8 μ (NH), 3.0 μ (OH) und 5.98 μ (CO-Lactam).

9-Chlor-2.3-dimethoxy-5.6.8.9-tetrahydro-7*H*-dibenzo[*d,f*]azoin-on-(8) (XXXII): 0.32 g *XXXI*, 1.5 ccm frisch dest. *Thionylchlorid* und 2 Tropfen Pyridin lässt man 12 Stdn. bei Raumtemp. reagieren. Das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. entfernt und der Rückstand 2 Stdn. in Benzol unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Benzols kristallisiert der Rückstand aus Methanol, Schmp. 258°; Ausb. 0.29 g (85%).

UV-Spektrum: λ_{\max} 216, 255 (Sch) und 294 m μ ($\log \epsilon$ 4.58, 3.90 und 3.81) und λ_{\min} 277 m μ ($\log \epsilon$ 3.54). IR-Spektrum: 2.9 μ (NH) und 5.98 μ (CO-Lactam).

Die Verbindung ist unbeständig und wird sofort weiter verarbeitet.

2.3-Dimethoxy-5.6.8.9-tetrahydro-7*H*-dibenzo[*d,f*]azoin-on-(8) (XXXIII): 0.1 g *XXXII* werden in 40 ccm Methanol und 2 Tropfen 2*n* NaOH mit einem Pd/CaCO₃-Katalysator hydriert; dabei wird sehr schnell die ber. Menge Wasserstoff aufgenommen (8.0 ccm). Das chlorfreie Hydrierungsprodukt kristallisiert aus Essigester mit wenig Äther, Schmp. 177.5°; Ausb. quantitat.



UV-Spektrum: λ_{\max} 215, 252 (Sch) und 288 m μ ($\log \epsilon$ 4.51, 3.74 und 3.61) und λ_{\min} 271 m μ ($\log \epsilon$ 3.48). IR-Spektrum: 3.0 μ (NH) und 6.06 μ (CO-Lactam).

2,3-Dimethoxy-5,6,8,9-tetrahydro-7H-dibenz[d,f]azonin (II): 42 mg *XXXIII* werden in 10 ccm absol. Äther mit 0.1 g *Lithiumalanat* 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man zerlegt in der üblichen Weise³⁵⁾, reinigt über die saure Phase und erhält eine Base (39 mg), die kristallin erstarrt. Nach Sublimation bei 180°/5·10⁻⁴ Torr und Kristallisation aus Äther Schmp. 91°. Die Base ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit der Base *II* von PRELOG⁵⁾ identisch²⁶⁾. NMR-Spektrum³⁹⁾: Signale in ppm bei 7.23 (4 aromat. H), Dublett 6.72 und 6.70 (2 aromat. H), Dublett 3.92 und 3.83 (2 CH₃O), Multiplett 3.27 bis 2.12 (4 CH₂) und Singulett 1.91 (N—H).

Pikrat: Aus Methanol gelbe Würfel vom Schmp. 243°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit dem authent. Pikrat der Base *II*²⁶⁾ identisch.

C₁₈H₂₂NO₂]C₆H₂N₃O₇ (526.5) Ber. C 56.25 H 4.72 N 10.93 Gef. C 56.28 H 4.68 N 11.13

Abwandlung der Holysz-Reaktion

a) *Mit Lithiumchlorid und Lithiumcarbonat*¹⁹⁾: 2.25 g (5.7 mMol) *VI* werden mit 0.585 g (13.8 mMol) LiCl und 0.93 g (12.6 mMol) Li₂CO₃ in 25 ccm absol. DMF unter Röhren wie beim Normalansatz (s. o.) erhitzt. Der Ansatz reagiert neutral und liefert nach der oben beschriebenen Aufarbeitung 0.68 g *IIIb* (34%) und 0.17 g *XXX* (8.6%) neben wenig Ausgangsmaterial und großen Mengen Verharzungsprodukten.

b) *Mit Lithiumcarbonat ohne Lithiumchlorid*: 2.25 g (5.7 mMol) *VI* werden mit 1.0 g Li₂CO₃ (13.5 mMol) in 25 ccm absol. DMF unter Röhren wie beim Normalansatz (s. o.) erhitzt. Die Lösung bleibt hell gefärbt und reagiert alkalisch. Nach der Aufarbeitung findet man im alkalischen Anteil 0.19 g *IIIb* (10.5%) und 0.038 g *XIX* (2%), im neutralen Anteil, der 87% des gesamten Reaktionsproduktes ausmacht, 1.24 g Ausgangsmaterial (55%).

c) *Mit Azoisobuttersäure-dinitril*: Einem Normalansatz mit 1.0 g *VI* werden 0.02 g *Azoisobuttersäure-dinitril* in kleinen Portionen zugesetzt, beginnend mit der Temperatursteigerung auf 142°. Man isoliert 0.176 g *XX* (19.5%) und 0.071 g *XXX* (8%).

d) *Mit Hydrochinon*: Einem Normalansatz (s. o.) mit 2.0 g *VI* werden 0.1 g *Hydrochinon* hinzugefügt. Man isoliert 0.35 g *IIIb* (21.7%), 0.043 g *XIX* (2.6%), 0.11 g *XX* (10%), 0.065 g *XXX* (3.6%) und 0.33 g Ausgangsmaterial (16.9%).

Umsetzung von IIIb mit Lithiumchlorid in Dimethylformamid: 0.86 g *IIIb* werden mit 0.3 g LiCl in 10 ccm absol. DMF 6 Stdn. auf 160° erhitzt. Man isoliert den Neutralteil und reinigt an Florisil: Chloroform/5% Methanol eluiert eine Substanz, die aus Methanol kristallisiert, Schmp. 196–200°; Ausb. 0.019 g (1.3%). Die Verbindung enthält Chlor und ist nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum identisch mit dem Chlor-keto-lactam *VI* (*Cl an Stelle von Br*) (s. o.).

³⁹⁾ Varian A-60 Spektrometer, 10-proz. Lösung in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard ($\delta = 0$).