

Eine umkehrbare Gerüstumlagerung im *trans*-Erythrinan-Ringsystem, III¹⁾

Abbau des 1(6→7)*abeo-trans*-Erythrinan-Gerüsts

Siegfried Mohr²⁾, Thomas Clausen³⁾, Bernd Epe,
Christian Wolff und Albert Mondon*

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstraße 40 – 60, D-2300 Kiel

Eingegangen am 7. Mai 1979*)

Durch Fragmentierung des Acetat-mesylats **4** mit Natriummethylat entsteht der β -Lactamaldehyd **9**, der sich über die Carbonsäure **21** zum β -Lactam **22** abbauen läßt. Die Konstitution von **9** wird mit Hilfe deuterierter Verbindungen ermittelt und durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Folgeprodukte des Abbaus sind die Spirodienone **24** und **25** mit C- und B-Nor-erythrinan-Gerüst. Durch Reduktion von **22** zu **26** und Cyclodehydratisierung wird die B-Nor-*cis*-erythrinan-Base **30** gewonnen.

A Reversible Rearrangement of the *trans*-Erythrinane Ring System, III¹⁾

Degradation of the 1(6→7)*abeo-trans*-Erythrinane Skeleton

Fragmentation of the acetate-mesylate **4** with sodium methoxide leads to the β -lactamaldehyde **9**, which is degraded to the β -lactam **22** via the carboxylic acid **21**. The constitution of **9** is determined with the aid of deuteration and confirmed by X-ray analysis. The spirodienones **24** and **25** with C- and B-nor-erythrinane skeleton are additional compounds of the degradation path. The B-nor-*cis*-erythrinane base **30** is prepared by reduction of **22** to **26**, followed by cyclodehydration.

Um den Reaktionsmechanismus der umkehrbaren Gerüstumlagerung der Diol-A- und Diol-A*-Derivate¹⁾ durch Markierung zu prüfen, benötigten wir ein Abbauverfahren für Diol-A*-Derivate, das die exakte Erfassung einzelner C-Atome erlaubt. Den ersten Schritt in dieser Richtung verdanken wir einer zufälligen Beobachtung²⁾, die in der Folge den Weg zu dem geplanten Abbau eröffnete.

Fragmentierung von Diol-A*-6-acetat-7-mesylat zum Aldehyd C₁₈H₂₁NO₄

Die alkalische Verseifung mono- und diacylierter Diol-A*-Derivate führt in der Regel zum Diol-A zurück^{1, 4)}, dabei können unter milden Bedingungen auch monoacylierte Zwischenstufen gefaßt werden. So liefert Diol-A*-6-mesylat-7-acetat **1** mit verdünntem Alkali in Methanol Diol-A*-6-mesylat **2** und das strukturisomere Diol-A*-6-acetat-7-mesylat **4** unter Umlagerung Diol-A-6-mesylat **5**⁴⁾. Verwendet man zur Verseifung Natriummethylat in wasserfreiem Methanol, so entsteht aus **1** wiederum **2**¹⁾, dagegen aus **4** außer dem Monomesylat **5** ein Aldehyd C₁₈H₂₁NO₄ unter Verlust der Acetyl-

*) Erweiterte Fassung eines am 26. Februar 1979 eingegangenen Manuskripts.

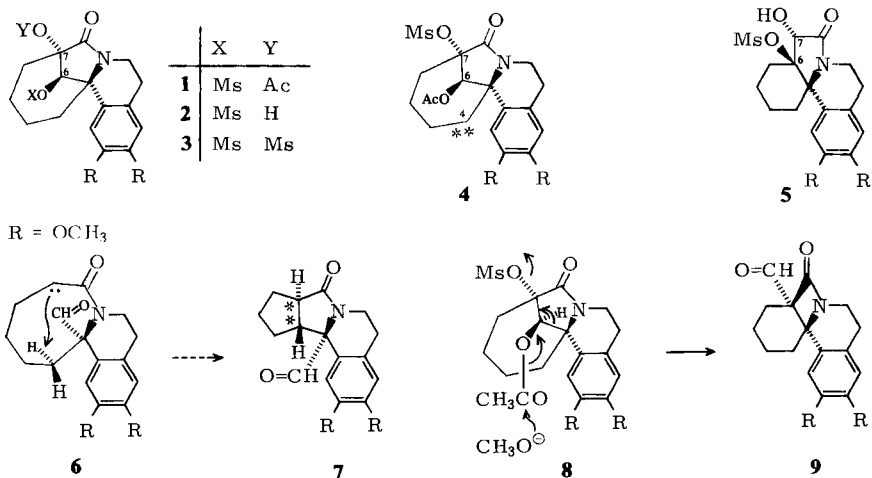
und Mesylatgruppe. Bei Einhaltung optimaler Versuchsbedingungen erreicht die Ausbeute an Aldehyd 71 %, fällt aber bei Abweichung von der Vorschrift zugunsten von **5** stark ab. Der Aldehyd wird durch Chromatographieren gereinigt, da die fraktionieren-
de Kristallisation zur völligen Abtrennung des Monomesylats nicht ausreicht.

Das ^1H -NMR-Spektrum⁹ des Aldehyds zeigt Singulets bei 9.22 für eine tertiäre Aldehydgruppe und bei 6.66 und 6.46 für zwei aromatische Protonen, ferner ein Multiplett bei 4.3–4.0 ppm für ein einzelnes Proton. Im IR-Spektrum tritt eine starke und breite Bande bei 1750 für die Lactamcarbonyl- und eine schwächere und scharfe Bande bei 1690 cm^{-1} für die Aldehydgruppe auf; die Zuordnung wird nach Reduktion des Aldehyds zum primären Alkohol (s. u.) bestätigt, da in dessen IR-Spektrum die Bande bei 1690 cm^{-1} fehlt.

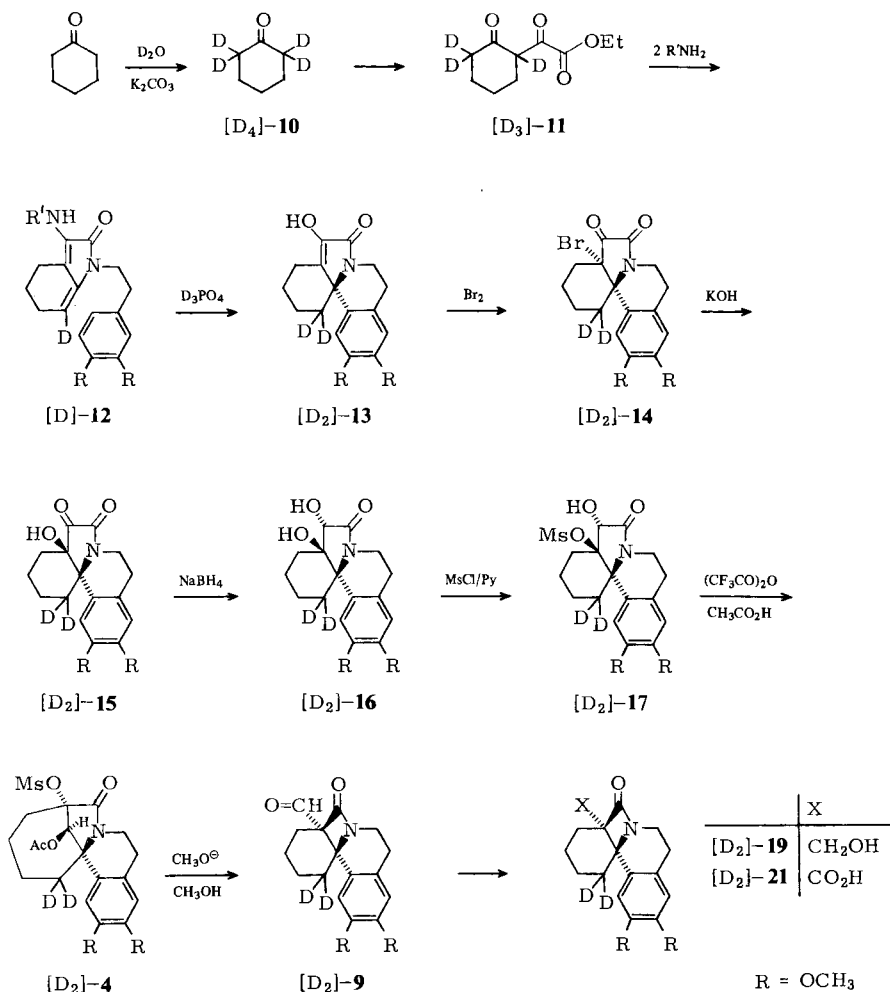
Das Massenspektrum hat einen relativ intensiven Molekülpeak bei m/e 315, aus dem durch aufeinanderfolgende Abspaltung von CO und CHO die Ionen m/e 287 und 258 hervorgehen; weiter treten Fragmente der MZ 272, 245, 230, 218 und 205 auf, das letztere als Basispeak.

Wird zum Abbau das früher beschriebene, an C-6 deuterierte Diol-A*-6-acetat-7-mesylat (**4** mit 6-D anstelle von 6-H)¹¹ eingesetzt, so erhält man einen deuterierten Aldehyd, in dessen ^1H -NMR-Spektrum das Signal des Aldehydprotons fehlt, die Aldehydgruppe geht daher aus dem Brücken-C-Atom 6 hervor. Im Massenspektrum folgen auf den Molekülpeak m/e 316 die Ionen m/e 288 und 258 durch Abspaltung von CO und CDO.

Bei der Konstitutionsaufklärung des Aldehyds war seiner Zeit mit Hilfe der verfügbaren Spektren keine sichere Entscheidung zwischen den Formulierungen **7** und **9** möglich. Die Lactambande bei 1750 cm^{-1} konnte nach der Literatur^{6,7} beiden Systemen zugeordnet werden, dabei schien uns der gefundene Wert für ein hochsubstituiertes spirocyclisches β -Lactam zu niedrig und eher für ein stark gespanntes *trans*-verknüpftes γ -Lactam passend. Unsere Entscheidung fiel damals zugunsten von **7**; wir haben die Formel später berichtigt, nachdem uns zur Konstitutionsermittlung auch die ^{13}C -NMR-Spektroskopie zur Verfügung stand.



Schema 1



Noch vor dieser Zeit wurde eine Synthese zur Bestätigung oder Widerlegung der Formel **7** durch Markierung in Angriff genommen³⁾. Da der Bildungsmechanismus von **7** nach damaligen Vorstellungen über ein carbenoides Zwischenprodukt **6** durch transannuläre 1,5-Einschiebung verlaufen sollte, wurde die Vorstufe **4** des Aldehyds an dem mit einem Doppelstern bezeichneten C-Atom 4 mit 2 Atomen Deuterium markiert. Im Aldehyd der Formel **7** müßten die Deuteriumatome an den mit Stern bezeichneten Brücken-C-Atomen erscheinen. Der Deuteriumeinbau ist durch ¹³C-NMR-Spektren nachweisbar, da die Intensität der Signale deuterierter Kohlenstoffatome gering ist und im Rauschen untergeht. Ein Vergleich der Spektren von deuterierter und nicht deuterierter Verbindung erlaubt daher Aussagen über den Ort der Markierung.

Darstellung der mit Deuterium markierten Vorstufe des Aldehyds

Die mit Deuterium markierte Verbindung $[D_2]-4$ wird über die im Schema 1 angegebenen Stufen nach bekannten Verfahren^{1, 4, 8, 9)} dargestellt. Das als Ausgangsmaterial benötigte Tetradeuteriocyclohexanon $[D_4]-10$ bereitet man aus Cyclohexanon durch wiederholten basisch katalysierten H/D-Austausch¹⁰⁾, der Deuterierungsgrad betrug 95 %. Zur Darstellung des Glyoxylesters $[D_3]-11$ müssen wasserfreie Lösungsmittel und zur Aufarbeitung $D_2O/NaOD$ und D_2SO_4 verwendet werden. Nach Kondensation des Esters mit 2 Äquivalenten Homoveratrylamin ($R'NH_2$) zur monodeutierten Cyclisierungsvorstufe $[D]-12$, wird der Erythrinanring durch Erhitzen mit einer Mischung aus $D_3PO_4/D_2O/CH_3OD$ geschlossen unter Bildung des zweifach deutierten Ketoenollactams $[D_2]-13$. Nach dem Ringschluß ist wegen mangelnder Aktivierung bei den Stufen $[D_2]-14$ bis -17 und $[D_2]-4$ kein Deuteriumaustausch mehr möglich. Der Deuteriumeinbau läßt sich durch die Protonenresonanzspektren verfolgen und wird bei $[D_2]-13$ und $[D_2]-4$ durch die Massenspektren bestätigt.

Die Konstitution des Aldehyds $C_{18}H_{21}NO_4$

Durch Fragmentierung von $[D_2]-4$ nach Mohr²⁾ wird der deuterierte Aldehyd $C_{18}H_{19}D_2NO_4$ gewonnen mit dem Molekülpeak M^+ bei m/e 317. Entgegen der Erwartung fehlt in seinem ^{13}C -NMR-Spektrum¹¹⁾ das Signal nur eines C-Atoms, danach müssen beide Deuteriumatome noch am gleichen C-Atom stehen. Das ^{13}C -NMR-Spektrum des nicht deutierten Aldehyds zeigt bei Übereinstimmung aller übrigen Signale nur dieses eine zusätzliche Signal (s. u. Tab. 1).

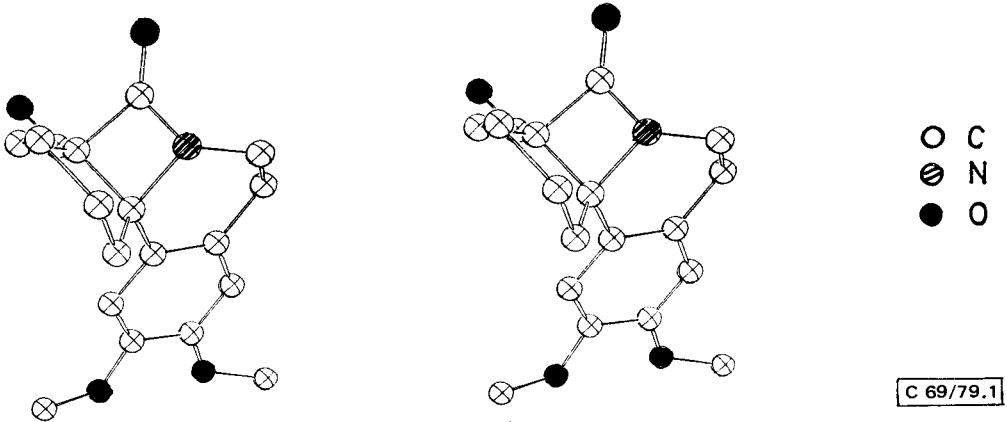
Auch die Multiplizitäten der 1H -off-resonance-Entkopplung stimmen nicht mit der Formulierung **7** überein, da anstelle der beiden dafür zu erwartenden Dubletts ein Singulett und ein Triplett auftreten. Die Meßdaten stehen dagegen in Einklang mit der Formulierung **9** des tertiären β -Lactamaldehyds bzw. $[D_2]-9$ des deutierten Aldehyds mit den beiden Deuteriumatomen an C-4.

Röntgenstrukturanalyse des Aldehyds $C_{18}H_{21}NO_4$

Zur Sicherung der neuen Aldehydformel wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt¹²⁾. Die aus Aceton/Ether erhaltenen Kristalle des Aldehyds sind monoklin und haben die Raumgruppe $P2_1/a$ mit 4 Molekülen in der Elementarzelle; die Gitterkonstanten betragen $a = 15.020$ (3), $b = 10.039$ (2), $c = 10.494$ (2) [10^{-10} m], $\beta = 91.81$ (2)°. An einem Kristall der Größe $0.1 \times 0.1 \times 0.3$ mm wurden 3077 Reflexe im Bereich $2 < \theta < 30^\circ$ vermessen (Vierkreisdiffraktometer PW 1100, Graphitmonochromator, Mo- K_α -Strahlung, 2θ -scan-Methode) und deren Nettointensitäten zu 620 beobachteten Strukturfaktoren ($F_o \geq 4\sigma(F_o)$) reduziert.

Die Struktur wurde mit Hilfe direkter Methoden gelöst. Der Phasensatz mit den höchsten Wahrscheinlichkeitskriterien führte in einer Elektronendichteberechnung zu den Koordinaten sämtlicher C-, O- und N-Atome. Die Verfeinerung der Ortsparameter der genannten Atome und ihrer isotropen Temperaturfaktoren ergab $R = 0.14$.

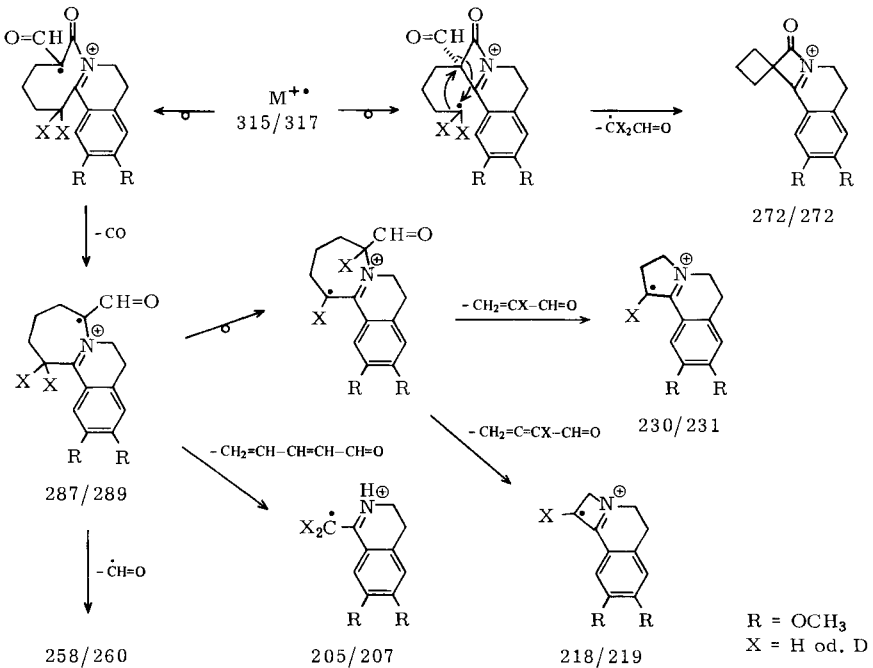
Die Stereodarstellung des Moleküls in Abb. 1 zeigt zur Bestätigung der Formel **9** ein B-Nor-*cis*-erythrinan-Gerüst mit β -Lactamring und α -ständiger Aldehydgruppe, der Ring A bildet eine zum Vierring hingeneigte Wannenform.

Abb. 1. ORTEP-Stereodarstellung des β -Lactamaldehyds 9

Bildungsmechanismus, Stereomodell und Massenspektren

Die nach der Formulierung **8** durch Angriff von CH_3O^- auf die Acetylgruppe von **4** ausgelöste Fragmentierung des Moleküls führt durch doppelte Ringverengung zum β -Lactamaldehyd **9**, dem ersten Vertreter der B-Nor-*cis*-erythrinan-Reihe. Das Molekül läßt sich mit Dreiding-Stereomodellen spannungsfrei aufbauen, ein Durchschwingen

Schema 2



der N-Pyramide ist nicht möglich; das α -ständige Proton an C-10 liegt im Anisotropiebereich der Lactamcarbonylgruppe und erscheint im ^1H -NMR-Spektrum als Multiplett bei 4.3 – 4.0 ppm. Die α -ständige Aldehydgruppe an C-6 schirmt das aromatische Proton an C-14 ab und verschiebt das Singulett bis 6.46 ppm nach höherem Feld. Nach Reduktion der Aldehydgruppe (s. u.) wandert das Signal wieder nach tieferem Feld.

Das Zerfallsschema der Massenspektren von **9** und $[\text{D}_2]$ -**9** zeigt Schema 2. Nur das Fragment der Massenzahl 272 ist beiden Verbindungen gemeinsam, es hat von den prominenten Fragmenten die geringste Intensität und entsteht durch Abspaltung des C-Atoms 4 verbunden mit der Formylgruppe als Radikal $\dot{\text{C}}\text{X}_2\text{CHO}$ ($\text{X} = \text{H}$ oder D). Vorherrschend ist die Öffnung des Vierrings zwischen C-5 und 6 unter Abspaltung des Lactamcarbonyls zu den Ionen m/e 287/289, deren Intensitäten bei 70 eV über 80, bei 17 eV 100 % betragen. Es folgen die Abspaltungen vom Formylradikal zu m/e 258/260 oder von Pentadienal zum Basispeak m/e 205/207. Aufschlußreich sind auch die Ionen m/e 230/231 und 218/219, bei denen aus der deuterierten Verbindung jeweils 1 Deuteriumatom im Neutralteil abgespalten wird.

Die in früheren Kurzmitteilungen¹³⁾ angegebene Formel **7** für den Aldehyd muß durch die Formel **9** ersetzt werden.

Darstellung von Diol-A*-6,7-dimesylat

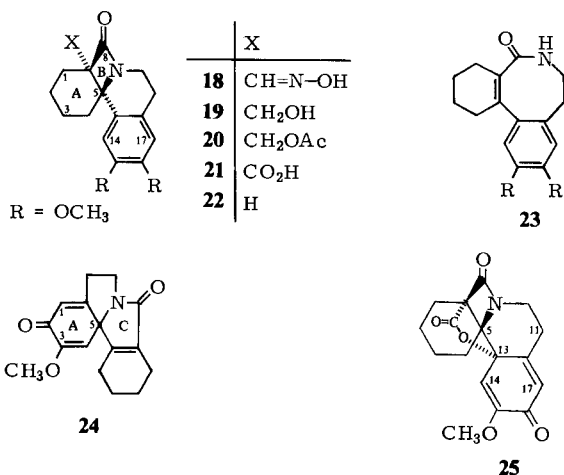
An dieser Stelle ist das Verfahren zur Darstellung von Diol-A*-6,7-dimesylat **3** nachzutragen¹⁾. Wie beschrieben, erhält man die Verbindung als Gemisch mit dem Monomesylat **5** nach wochenlanger Einwirkung von Mesylchlorid in Pyridin auf Diol-A. Das chromatographisch schwer auftrennbare Gemisch wird acetyliert und dabei der Anteil an **5** in das Acetat-mesylat **4** übergeführt; man unterwirft danach das Gemisch der Fragmentierung mit Natriummethylat zum Aldehyd, wobei **3** unverändert bleibt. Aus der Chloroformlösung des jetzt vorliegenden Gemisches kristallisiert das Dimesylat **3** direkt aus und wird nach Umkristallisierung analysenrein erhalten.

Reaktionen des β -Lactamaldehyds

Zur Charakterisierung des Aldehyds dient das Oxim **18** mit IR-Banden bei 3310 und 1750 cm^{-1} und ^1H -NMR-Singulett der Oximgruppe bei 8.21 für $=\text{N}-\text{OH}$, austauschbar mit D_2O und 6.97 ppm für $\text{CH}=\text{N}$. Die Decarbonylierung von **9** mit Tris-(triphenylphosphan)rhodium(I)-chlorid¹⁴⁾ gelingt nicht. Durch Reduktion der Aldehydgruppe mit Natriumboranat erhält man den primären Alkohol **19**, der mit Trifluoracetanhydrid/Eisessig bei 70°C das Acetat **20** liefert. Im ^1H -NMR-Spektrum des Alkohols erscheint die CH_2OH -Gruppe nach Austausch mit D_2O als Singulett für 2H bei 3.42 ppm, dagegen wird im Acetat die CH_2OAc -Gruppe zum doppelten Dublett bei 4.13 und 3.75 ppm mit $J = 12\text{ Hz}$ aufgespalten; der Ringstrom des Aromaten verschiebt die Acetylgruppe bis 1.80 ppm nach höherem Feld. Im Massenspektrum des Alkohols ist der Molekülpeak m/e 317 auch der Basispeak.

Durch Reduktion von $[\text{D}_2]$ -**9** mit Natriumboranat erhält man den deuterierten Alkohol $[\text{D}_2]$ -**19**, dessen ^{13}C -NMR-Spektrum zusammen mit dem von **19** in Tab. 1 wiedergegeben ist.

Die Oxidation des Aldehyds mit Kaliumpermanganat führt zur kristallisierten Carbonsäure **21**, die sich beim Schmelzpunkt unter Gasentwicklung langsam zersetzt. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **20** und **21** sind die aromatischen Protonen äquivalent und bilden Singulets bei 6.58 bzw. 6.56 ppm.



Aus [D₂]-**9** gewinnt man durch Oxidation [D₂]-**21**, dessen $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum in Tab. 1 aufgenommen ist. In den Massenspektren der β -Lactamcarbonsäuren **21** und [D₂]-**21** erscheint bei 70 eV das recht stabile Molekül-Ion bei m/e 331/333 mit etwa 70% Intensität. Man beobachtet zwei Zerfallsreihen, die eine beginnend mit der Abspaltung von CO₂ zu den Ionen m/e 287/289 und weiter von Pentadienal zum Basispeak m/e 205/207; daneben tritt auch die untergeordnete Abspaltung der Radikale $\dot{\text{C}}\text{HO}$ und $\text{CH}_2=\text{CH}\dot{\text{C}}=\text{O}$ zu m/e 258/260 und 232/234 auf; die andere Zerfallsreihe beginnt mit der Abspaltung von $\dot{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$ zu m/e 286/288 gefolgt von m/e 244/245 und den intensiven Ionen m/e 218/219 durch Verlust von $\text{CHX}=\text{C}=\text{O}$ und $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CX}=\text{C}=\text{O}$ (X = H oder D).

Zur thermischen Decarboxylierung erhitzt man die Carbonsäure **21** unter Stickstoff auf 210°C, bis die Gasentwicklung beendet ist. Als Hauptprodukt entsteht das β -Lactam **22**, bestätigt durch das Massenspektrum mit dem Molekül- und Basispeak m/e 287 und das dem Aldehyd **9** bzw. der Carbonsäure **21** entsprechende Zerfallsschema.

Das β -Lactam **22** fällt bei der Destillation als sprödes Harz an und kristallisiert nicht. Das IR-Spektrum besitzt noch die intensive Bande bei 1747 cm⁻¹ für den β -Lactamring. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man Singulets bei 6.70 und 6.67 für die aromatischen Protonen und bei 3.90 und 3.88 für 2 \times OCH₃ und außerdem ein Multiplett für 10 α -H bei 4.15–3.70 ppm. Das UV-Spektrum (CH₃OH) hat Maxima bei 207.5 und 278 nm, lg ϵ 4.46 und 3.62 und ein Minimum bei 251 nm.

Mit der glatten Decarboxylierung der Carbonsäure **21** zum β -Lactam **22** liegt ein Abbauverfahren vor, das die exakte Erfassung des Brücken-C-Atoms 6 des Diol-A*-Derivates **4** erlaubt.

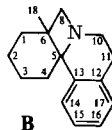
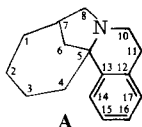
¹³C-NMR-Spektren der β -Lactame

Tab. 1 enthält die ¹³C-NMR-Daten der Fragmentierungsvorstufe [D₂]-4 und der vorstehend genannten, aus 4 oder [D₂]-4 erhaltenen Verbindungen. Die Zählweise der beiden Grundgerüste **A** und **B** stimmt weitgehend überein, bis auf folgenden Wechsel der Bezifferung: aus C-6 der Vorstufe [D₂]-4 wird C-18 des Aldehyds, entsprechend wird aus C-7 das C-Atom 6 des β -Lactamringes. Charakteristische Veränderungen betreffen daher die Daten für C-18 von **9**, **19** und [D₂]-9 bis **-21**, ferner die von C-1 bis C-3 der Vorstufe [D₂]-4 gegenüber den Verbindungen mit β -Lactamring bis **22** und schließlich C-6 in Abhängigkeit von der Substitution. Auffallend ist der Einfluß der Aldehyd- und Carboxylgruppe auf die chemische Verschiebung des Lactamkohlenstoffs C-8. Die in Klammer gesetzten Daten für C-4 fehlen bei den deuterierten Verbindungen und die mit Stern bezeichneten sind austauschbar; im übrigen stimmen die Werte für C-10 bis C-17 bei den genannten Verbindungen überein.

Tab. 1. ¹³C-NMR-Daten¹¹⁾ der β -Lactame **9**, **19**, **22**, **25** und der deuterierten Verbindungen [D₂]-4, -9, -19, und -21

C-Atom	— a) [D ₂]-4	9 ^{b)} [D ₂]-9	19 ^{b)} [D ₂]-19	— b) [D ₂]-21	22 ^{b)} —	25 ^{b)} —
1	33.8 t	20.5 t	23.7 t	20.6 t	23.0 t	22.2 t
2	23.4 t	18.3 t	18.6 t	16.7 t	18.7 t	21.6 t
3	22.0 t	17.6 t	17.4 t	16.3 t	18.1 t	20.6 t
4	—	[32.5 t]	[31.0 t]	—	30.8 t	30.0 t
5	62.0 s	59.3 s	59.9 s	59.4 s	55.5 s	64.8 s
6	82.2 d	72.6 s	62.7 s	67.4 s	55.5 d	66.9 s
7	93.7 s	—	—	—	—	—
8	170.8 s	168.2 s	172.9 s	167.6 s	171.6 s	163.0 s
10	34.8 t	35.8 t	34.8 t	35.2 t	36.0 t	39.3 t
11	28.1 t	28.5 t	28.5 t	28.0 t	27.2 t	27.0 t
12	126.9 s	128.3 s	126.3 s	126.5 s	125.7 s	152.5 s
13	133.0 s	129.7 s	129.6 s	127.9 s	133.5 s	82.4 s
14	110.1 d	111.4 d	110.2 d	109.2 d	109.3 d	129.3 d
15	150.9 s*	150.7 s*	147.9 s*	147.4 s*	148.5 s	150.6 s
16	150.6 s*	151.1 s*	148.3 s*	148.2 s*	148.5 s*	179.4 s
17	114.4 d	114.7 d	112.3 d	111.9 d	112.5 d	110.0 d
18	—	199.3 d	63.1 t	172.0 s	—	172.0 s
OCH ₃	57.0 q	56.2 q**	56.1 q**	56.0 q**	56.2 q**	55.6 q
OCH ₃	57.0 q	57.7 q**	55.9 q**	55.8 q**	55.8 q**	—

a) Zählweise für Gerüst **A**. — b) Zählweise für Gerüst **B**



Nebenprodukte aus der β -Lactamcarbonsäure

Bei der thermischen Decarboxylierung von **21** zu **22** entsteht ein isomeres kristallisiertes Nebenprodukt durch Aufspaltung des β -Lactamringes unter Bildung des α,β -ungesättigten Lactams **23**. Im UV-Spektrum bewirkt der ungesättigte Charakter die

Verschiebung des Minimums bis 266 nm; im IR-Spektrum fehlt die Bande bei 1747, an deren Stelle Banden bei 3245, 3170, 1657 und 1625 cm^{-1} treten. Über Wasserstoffbrücken assoziierte *cis*-Amide haben eine Bande bei 3175 und entsprechende *trans*-Amide bei 3280 cm^{-1} ¹⁵⁾. Im vorliegenden Fall werden beide Banden beobachtet, ein Befund, der bei Lactamen dieser Ringgröße bekannt ist ¹⁶⁾. Da bei **23** die 3170 cm^{-1} -Bande intensiver auftritt, ist die Konformation mit *cisoider* Lactamgruppe begünstigt, der aromatische Ring ist dann um etwa 70° aus der Ebene der Doppelbindung herausgedreht. Das Signal bei 1657 entspricht einer Amid-I-Bande und das intensive Signal bei 1625 cm^{-1} dem α , β -ungesättigten Lactam. Im ¹H-NMR-Spektrum fällt das austauschbare Proton der CONH-Gruppe als verbreitertes Triplet bei 6.2 ppm mit $J = 5.5$ Hz besonders auf; außer den Singulets der aromatischen Protonen und der beiden Methoxygruppen findet man die 12 Restprotonen mit jeweils 4 H auf drei Multipletts von 3.7–2.6, 2.6–2.1 und 2.0–1.6 ppm verteilt. Im Massenspektrum ist der Molekül- und Basispeak m/e 287, gefolgt von den Hauptfragmenten m/e 258 und 227.

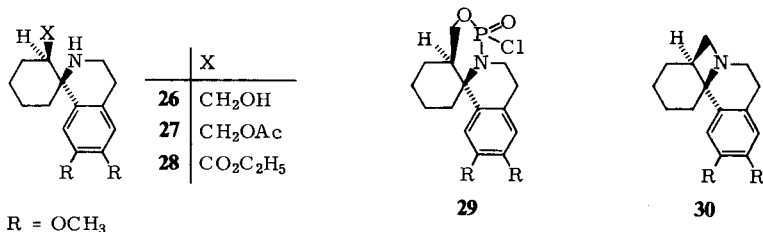
Die Oxydation von **23** mit Ammoniumcer(IV)-nitrat in Eisessig führt zu dem kristallisierten Spirodienon **24**, dessen Summenformel $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ gegenüber **23** einen Mindergehalt von CH_4 aufweist ¹⁷⁾. Im IR-Spektrum fehlt die Aromatenbande bei 1510 cm^{-1} , ebenfalls die NH-Bandes des sekundären Lactams, dafür treten neue Banden bei 1710 für die Lactamgruppe, und 1675, 1655 und 1605 cm^{-1} für ein Spirodienon auf. Das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt die angenommene Formel **24** durch ein Singulett bei 5.62 für 4-H und den X-Teil eines ABX-Systems bei 6.32 für 1-H mit $J_{\text{AX}} = 2$ und $J_{\text{BX}} = 1$ Hz, ferner ein Singulett bei 3.70 ppm für die Methoxygruppe an C-3. Das UV-Spektrum mit λ_{max} 232 nm, lg 4.34, entspricht dem Enonchromophor. Im Massenspektrum findet man den für Methoxyspirodienone charakteristischen Basispeak m/e 240 für $\text{M}^+ - 31$.

Nach Kochi ¹⁸⁾ werden tertiäre Carbonsäuren mit Bleitetraacetat unter Decarboxylierung in Olefine umgewandelt. Die Übertragung der Reaktion auf **21** führt nicht zu einem Olefin, sondern zu einer Verbindung $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ mit einem Mindergehalt von CH_4 gegenüber **21**. Die charakteristischen Bandenfolgen des IR-Spektrums bei 1682, 1650 und 1625 bei fehlenden Aromatenbanden zeigen wieder ein Spirodienon an mit weiteren Carbonylbanden bei 1797 und 1750 cm^{-1} für einen γ -Lacton- und den β -Lactamring. Danach liegt das Spirodienonlacton **25** vor, dessen Molekül mit Dreiding-Modellen fast spannungsfrei aufgebaut werden kann. Die Bildung durch intramolekularen Radikalangriff auf den Aromaten ist durch die sterischen Verhältnisse begünstigt. Das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt die Konstitution durch Singulets der Olefinprotonen 14- und 17-H bei 6.40 und 5.50 ppm. Auffallend ist die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung des Olefinprotons an C-17 vom Lösungsmittel; in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ wandert das Singulett bis 6.22 und in $[\text{D}_2]\text{Aceton}$ bis 6.06 ppm, während alle übrigen Signale im Vergleich mit der Messung in CDCl_3 nur die übliche geringfügige Verschiebung zeigen. Da die Meßprobe in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ nach Abdestillieren des Lösungsmittels und erneutem Auflösen in CDCl_3 wieder das ursprüngliche Spektrum liefert, scheinen Dimethylsulfoxid oder Aceton mit 17-H ähnlich den Verschiebungsreagentien selektiv einen Komplex zu bilden. Auch das UV-Spektrum von **25** zeigt anstelle des Enonchromophors mit λ_{max} 269 nm und lg ϵ 3.91 den typischen Chromophor des Diosphenolmethylethers, Beispiele aus der Literatur sind bekannt ¹⁹⁾.

Zur Sicherheit wurde noch das ^{13}C -NMR-Spektrum von **25** gemessen (vgl. Tab. 1), es bestätigt die Haftstelle des Lactonringes an C-13 durch die Verschiebung des Singulets für C-5 nach tieferem Feld und die normale Lage des Triplets für C-11 bei 27.0 ppm. **25** löst sich bei Raumtemperatur in verdünnter Natronlauge und spaltet in konz. Schwefelsäure spontan CO_2 ab.

Darstellung der Azetidinbase

Zur Kenntnis des neuen Ringsystems der β -Lactame haben wir aus **22** auch die Azetidinbase **30** dargestellt. In der Regel werden substituierte β -Lactame mit Lithiumalanat zu Aminopropanolen reduziert. Auch **22** wird in Tetrahydrofuran in der gleichen Weise zum Aminopropanol **26** aufgespalten. Die Verbindung liefert mit Acetanhydrid in Pyridin das Monoacetat **27**, das durch ein Hydrochlorid und Pikrat charakterisiert wird.



Die Umsetzung von **22** mit Phosphorylchlorid und nachfolgende Reduktion mit Natriumboratan²⁰⁾ oder Zinkstaub in Ethanol²¹⁾ führt nicht zur Base **30**. Im ersten Fall erhält man wenig **26** und Ausgangsmaterial, im zweiten als neue Verbindung den Aminester **28**, der durch Reduktion mit Lithiumalanat wieder **26** liefert.

Mit Phosphorylchlorid in Pyridin entsteht aus **26** das gut kristallisierende Cyclophosphamid **29**, das im Hochvakuum unzersetzt sublimierbar ist, sich aber unter Stickstoff bei $230^\circ\text{C}/760$ Torr nicht einheitlich zur Azetidinbase zersetzen läßt.

Dagegen gelingt die Cyclodehydratisierung von **26** mit Triphenylphosphan, Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin glatt, einem Verfahren²²⁾, das erst kürzlich auch auf die Synthese von Azetidinen²³⁾ übertragen wurde. Die in hoher Ausbeute erhaltene ölige Base **30** wird durch ein kristallisiertes Pikrat und Methiodid charakterisiert.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie — Fonds der Chemischen Industrie — danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁴⁾

[2,2,6,6- D_4] Cyclohexanon ([D_4]-**10**): 25.0 g (0.255 mol) destilliertes Cyclohexanon werden mit 30 ml D_2O (99.75 % D) und 3.0 g frisch geglühtem Kaliumcarbonat 24 h unter Rückfluß erhitzt¹⁰⁾. Nach Abkühlen trennt man die Phasen und wiederholt den Austausch dreimal mit je 10 ml D_2O und 1.0 g Kaliumcarbonat. Zuletzt wird die Cyclohexanonschicht mit wasserfreiem Ether verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet und der Ether im Rotationsverdampfer bei Unterdruck entfernt. Man erhält 22.70 g (87 %) leicht gelbliches deuteriertes Cyclohexanon. Die Integration des ^1H -NMR-Spektrums zeigt für die 2- und 6-Stellung einen Restprotonengehalt von insgesamt 0.2 Protonen an, entsprechend einem Deuterierungsgrad von 95 %.

(2-Oxo-[1,3,3-D₃]cyclohexyl)glyoxylsäure-ethylester ([D₃]-11): 14.0 g (0.137 mol) [D₄]-10 werden mit 21.0 g (0.144 mol) Oxalsäure-diethylester und 3.5 g (0.146 mol) Natriumhydrid (99–100%) in 75 ml wasserfreiem Benzol kondensiert⁸). Man schüttelt 1 mal mit 15 und 3 mal mit je 10 ml Deuterionatronlauge aus, bereitet aus 8 ml 40proz. NaOD-Lösung und 37 ml D₂O. Die alkalischen Auszüge werden mit wasserfreiem Benzol gewaschen, mit wasserfreiem Ether überschichtet und unter starker Kühlung mit halbkonz. D₂SO₄ neutralisiert. Man schüttelt erschöpfend mit Ether aus und arbeitet wie üblich auf: Ausb. 20.1 g (73 %) Ester.

Kondensation des deuterierten Glyoxylsäureesters mit Homoveratrylamin⁹): 17.00 g (85 mmol) [D₃]-11 werden mit 30.8 g (170 mmol) Homoveratrylamin und 100 ml wasserfreiem Benzol 24 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Das Benzol wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus Ether kristallisiert: Schmp. 119°C, Ausb. 38.3 g (94 %) deuterierte Cyclisierungs-Vorstufe [D]-12.

[4,4-D₂]-15,16-Dimethoxyerythrinan-7,8-dion-enol ([D₂]-13): 25.0 g (52 mmol) [D]-12 werden mit einer Mischung aus 50 ml D₃PO₄, 50 ml D₂O in 33 ml CH₃OD 3.5 h auf dem Dampfbad erhitzt und wie beschrieben⁸) aufgearbeitet. Man erhält 11.2 g (68 %) Dideuterioketoenollactam vom Schmp. 175–176.5°C (Lit.⁸) Schmp. des nicht deuterierten Produktes 180°C). – MS (70 eV): *m/e* 317 (86 %, M⁺), 300 (100), 286 (18), 273 (21), 272 (22), 260 (16), 244 (16), 230 (13); *m** = 283.5 (317 → 300). – MS (70 eV) der nichtdeuterierten Verbindung: *m/e* 315 (86 %, M⁺), 298 (100), 286 (15), 273 (16), 272 (22); *m** = 282 (315 → 298).

Die Reaktionsschritte [D₂]-14 bis [D₂]-4 entsprechen den Lit.-Vorschriften^{1,4,9}).

[4,4-D₂]Diol-A*-6-acetat-7-mesyilat ([D₂]-4): Schmp. 210°C. – ¹³C-NMR (CDCl₃): vgl. Tab. 1. – MS (70 eV): *m/e* 455 (53 %, M⁺), 376 (37), 359 (47), 318 (44), 317 (38), 316 (35), 302 (100), 288 (15), 276 (21). – MS (70 eV) der nichtdeuterierten Verbindung: *m/e* 453 (100, M⁺) 374 (52), 357 (76), 316 (47), 315 (52), 314 (43), 300 (52), 288 (12), 276 (27).

6α-Formyl-15,16-dimethoxy-B-nor-cis-erythrinan-8-on (9): 500 mg (1.10 mmol) *trans*-6-Acetoxy-7-mesyloxy-15, 16-dimethoxy-1(6 → 7)*abeo-trans*-erythrinan-8-on (4)¹) werden in 25 ml wasserfreiem Methanol, das 59.4 mg (1.10 mmol) Natriummethylat enthält, 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man dampft das Methanol i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 15 ml Wasser auf, neutralisiert mit 0.1 N HCl und schüttelt 4 mal mit 20 ml Chloroform aus. Nach Trocknen der Chloroformlösung über Natriumsulfat und üblicher Aufarbeitung wird das ölige Rohprodukt an Kieselgel (CH₂Cl₂/5–10 % Aceton) chromatographiert. Die Hauptfraktion kristallisiert aus Chloroform/Ether, Schmp. 142°C, Ausb. 245 mg (71 %). Das Methanol muß frisch über Magnesiumband destilliert und die notwendige Menge Methylat durch Auflösen von Natriummetall unmittelbar vor der Reaktion bereitete werden.

Das in geringer Menge gebildete Monomethansulfonat 5 erscheint im Vorlauf der Chromatographie und wird nicht isoliert. Gemische mit hohem Mesylatanteil lassen sich besser nach Oxidation mit Kaliumpermanganat und Abtrennen der Carbonsäure 21 (s. u.) als Natriumsalz auftrennen. – UV(CH₃OH): λ_{max} 209 und 284 nm (lg ε 4.51 und 3.56), λ_{min} 254 nm (2.7). – IR (KBr): 1750 (CO Lactam), 1690 (CO Aldehyd), 1605, 1515, 1443, 1405, 1255 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.22 (s, CH=O), 6.66 (s, 17-H), 6.46 (s, 14-H), 4.3–4.0 (m, 1 H für 10α-H), 3.88/3.82 (2s, 2 × OCH₃), 3.5–2.5 (m, 3H für 10β-H und 11-H₂), 2.3–1.5 (m, 8H, [CH₂]₄). – ¹³C-NMR: (vgl. Tab. 1). – MS (70 eV): *m/e* 315 (47 %, M⁺), 287 (86), 272 (24), 258 (69), 245 (84), 230 (75), 218 (68), 205 (100). – MS (17 eV): *m/e* 315 (84 %, M⁺), 287 (100), 272 (3), 258 (4), 245 (6), 230 (28), 218 (2), 205 (4); *m** = 261 (315 → 287) und *m** = 184 (287 → 230).

C₁₈H₂₁NO₄ (315.4) Ber. C 68.55 H 6.71 N 4.44 Gef. C 68.67 H 6.56 N 4.64

[4,4- D_2]-6 α -Formyl-15,16-dimethoxy-*B*-nor-*cis*-erythrinan-8-on ([D_2]-**9**): Darstellung aus [D_2]-**4** wie vorstehend, Schmp. 138 °C. – ^{13}C -NMR (CDCl_3): vgl. Tab. 1. – MS (70 eV): m/e 317 (44%, M^+), 289 (82), 272 (19), 260 (53), 247 (44), 231 (58), 219 (53), 207 (100).

Oxim (**18**): Schmp. 182 °C (Aceton/Ether), Ausb. 68%. – IR (KBr): 3310 (=N-OH), 1750 cm^{-1} (CO Lactam). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 8.21 (s, 1H für =N-OH, austauschbar mit D_2O), 6.97 (s, 1H für CH=N), 6.60 (s, 17-H), 6.44 (s, 14-H), 4.2–3.9 (m, 1H für 10 α -H), 3.85/3.82 (2s, 2 \times OCH_3).

trans-6,7-Dimesyloxy-15,16-dimethoxy-**1**(6 \rightarrow 7)*abeo-trans*-erythrinan-8-on (**3**): Das früher beschriebene¹⁾ Gemisch aus **3** und **5** wird mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und das entstandene Acetat-mesylat/Dimesylat-Gemisch der vorstehend beschriebenen Fragmentierung mit Natriummethylat in Methanol unterworfen. Aus der Chloroformlösung des erhaltenen Gemisches kristallisiert das unveränderte Dimethansulfonat **3** aus und wird durch Umkristallisieren aus Chloroform/Ether gereinigt, Schmp. 250–251 °C²⁵⁾.

6 α -Hydroxymethyl-15,16-dimethoxy-*B*-nor-*cis*-erythrinan-8-on (**19**): In die Lösung von 100 mg (2.6 mmol) Natriumboratan in 5 ml 2 N NaOH und 10 ml Wasser wird bei Raumtemp. eine Lösung von 190 mg (0.60 mmol) **9** in 15 ml Ethanol eingetropft. Man rührt 1 h, säuert mit 5 N HCl an und erwärmt 30 min auf dem Wasserbad. Nach Abdampfen des Ethanols i. Vak. wird der Rückstand in Chloroform aufgenommen, erneut abgedampft und das zurückbleibende Harz aus Ether kristallisiert, Schmp. 121–122 °C, Ausb. 172 mg (90%). – IR (KBr): 3505 (OH), 1747 (CO Lactam), 1603, 1515, 1465, 1450, 1253, 1118, 1012 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.72 (s, 14-H), 6.65 (s, 17-H), 4.2–3.8 (m, 1H für 10 α -H), 3.88 (s, 6H, 2 \times OCH_3), 3.42 (s, 2H, CH_2OH), 3.15–2.45 (m, 3H), 2.2 (s, 1H für OH, austauschbar mit D_2O), 2.1–1.6 (m, 8H, $[\text{CH}_2]_4$). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): vgl. Tab. 1. – MS (70 eV): m/e 317 (100%, M^+), 300 (12), 287 (11), 274 (24), 261 (14), 260 (56), 258 (27), 218 (48); m^* = 213 (317 \rightarrow 260).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.31 N 4.41 Gef. C 68.17 H 7.21 N 4.59

[4,4- D_2]-6 α -Hydroxymethyl-15,16-dimethoxy-*B*-nor-*cis*-erythrinan-8-on ([D_2]-**19**): Darstellung aus [D_2]-**9** wie vorstehend, Schmp. 116 °C – ^{13}C -NMR (CDCl_3): vgl. Tab. 1.

19-Acetat (**20**): 80.0 mg (0.25 mmol) **19** werden in einer Mischung von 1.0 ml (7 mmol) Trifluoracetanhydrid und 0.4 ml (7 mmol) Eisessig 3 h auf 70 °C erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch präp. DC (Kieselgel PF_{254} , Chloroform/5% Methanol) gereinigt und nach Destillation i. Diff.-Vak. bei 130–140 °C aus Chloroform/Ether kristallisiert, Schmp. 118–119 °C, Ausb. 75 mg (84%). – IR (KBr): 1748 (CO Lactam), 1735 cm^{-1} (CO Acetat). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 6.58 (2H, 14- u. 17-H), 4.3–3.7 (m, 1H, 10 α -H), 3.86 (s, 6H, 2 \times OCH_3), 4.13 und 3.75 (AB, J_{AB} = 12 Hz, je 1H für CH_2OAc), 1.80 (s, 3H, OCOCH_3). – MS (70 eV): m/e 359 (35%, M^+), 317 (23), 316 (20), 300 (100), 272 (31), 218 (43); m^* = 280 (359 \rightarrow 317) und m^* = 251 (359 \rightarrow 300).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (359.4) Ber. C 66.83 H 7.01 N 3.90 Gef. C 66.92 H 7.02 N 3.89

15,16-Dimethoxy-8-oxo-*B*-nor-*cis*-erythrinan-6 α -carbonsäure (**21**): 1.00 g (3.12 mmol) **9** werden unter Erwärmen in 8 ml Aceton gelöst. In die auf Raumtemp. abgekühlte Lösung läßt man unter Rühren eine Lösung von 600 mg (3.80 mmol) Kaliumpermanganat und 200 mg Natriumcarbonat in 40 ml Wasser eintropfen. Danach wird noch 30 min gerührt, das ausgefallene Mangan-dioxid durch Einleiten von Schwefeldioxid aufgelöst und die aus der klaren Lösung zum größten Teil ausfallende, kristallisierte Carbonsäure abgesaugt. Das Filtrat schüttelt man mit Chloroform aus, um restliche Mengen an Carbonsäure zu isolieren. Beide Anteile werden i. Vak. über Phosphor-pentoxid getrocknet und danach aus Chloroform/Ether umkristallisiert: Schmp. 200–202 °C, Ausb. 960 mg (91%). – UV (CH_3OH): λ_{max} 209, 283 nm ($\lg \epsilon$ 4.48, 3.57), λ_{min} 254

nm (2.6). – IR (KBr): 3430–2600 (Carbonsäure), 1740–1730 (CO Lactam und Carbonsäure), 1610, 1510, 1460, 1255, 1235, 1205, 1140 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.6 (s, 1H austauschbar mit D_2O , CO_2H), 6.56 (s, 2H, 14- und 17-H), 4.2–3.6 (m, 1H, 10 α -H), 3.82/3.77 (2s, 2 \times OCH_3), 3.3–2.5 (m, 8H, $[\text{CH}_2]_4$). – MS (70 eV): m/e 331 (73 %, M^+), 287 (12), 286 (6), 258 (30), 244 (9), 232 (11), 218 (74), 205 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (331.4) Ber. C 65.24 H 6.39 N 4.23 Gef. C 65.33 H 6.33 N 4.43

[4,4- D_2]-15,16-Dimethoxy-8-oxo-*B-nor-cis-erythrinan-6 α -carbonsäure* ($[\text{D}_2]$ -**21**): Darstellung aus $[\text{D}_2]$ -**9** wie vorstehend, Schmp. 198 °C. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): vgl. Tab. 1. – MS (70 eV): m/e 333 (68 %, M^+), 289 (9), 288 (11), 260 (28), 245 (14), 234 (10), 219 (64), 207 (100).

Thermische Decarboxylierung: 600 mg (1.18 mmol) Carbonsäure **21** werden unter Stickstoff 20 min auf 210–215 °C (Ofentemp.) erhitzt. Man chromatographiert die braune Schmelze an Kieselgel (Chloroform/5 % Methanol) und trennt den Rückstand der Eluate in eine harzige Fraktion (A) und eine kristallisierende Fraktion (B) auf.

A) 15,16-Dimethoxy-*B-nor-cis-erythrinan-8-on* (**22**): Der nicht kristallisierende Anteil der thermischen Decarboxylierung wird durch präp. DC (Kieselgel PF_{254} , Chloroform/5 % Methanol) gereinigt und i. Diff.-Vak. bei 150 °C destilliert: farbloses, sprödes Harz, Ausb. 330 mg (64 %). – UV (CH_3OH): λ_{max} 207.5, 278 nm ($\lg \epsilon$ 4.46, 3.62), λ_{min} 251 nm (3.3). – IR (Film in CCl_4): 1747 (CO Lactam), 1610, 1510, 1465, 1450, 1260, 1230, 1210 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.70 (s, 14-H), 6.67 (s, 17-H), 3.90/3.88 (2s, 2 \times OCH_3), 4.15–3.70 (m, 1H für 10 α -H), 3.4–2.6 (m, 3H), 2.2–1.5 (m, 8H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): vgl. Tab. 1. – MS (70 eV): m/e 287 (100 %, M^+ für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$), 272 (15), 259 (47), 258 (61), 245 (39), 244 (62), 231 (52), 218 (48), 205 (32).

B) 10,11-Dimethoxy-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrodibenz[*c,e*]azocin-5-on (**23**): Die kristallinen Anteile der thermischen Decarboxylierung werden durch präp. DC (Kieselgel PF_{254} , Chloroform/5 % Methanol) gereinigt und aus Chloroform/Ether kristallisiert: Schmp. 152–153 °C, Ausb. 145 mg (28 %). – UV (CH_3OH): λ_{max} 211, 284 nm ($\lg \epsilon$ 4.45, 3.57), λ_{min} 266 (3.4). – IR (KBr): 3245 und 3170 (–CONH–), 1657 (Amid-I), 1625 (Lactam konj.), 1605 und 1512 cm^{-1} (Aromat). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.68 (s, 14-H), 6.58 (s, 17-H), 6.2 (t, breit, J = 5.5 Hz, austauschbar mit D_2O , 1H für –CO–NH–), 3.85 (s, 6H, 2 \times OCH_3), 3.7–2.6 (m, 4H), 2.6–2.1 (m, 4H), 2.0–1.6 (m, 4H). – MS (70 eV): m/e 287 (100 %, M^+), 258 (91), 243 (21), 241 (34), 230 (19), 227 (41), 215 (10); m^* = 232 (287 \rightarrow 258) und m^* = 200 (258 \rightarrow 227).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (287.4) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87 Gef. C 70.77 H 7.17 N 4.87

3-Methoxy-14,15,16,17-tetrahydro-*C-nor-erythrina-1(6),3-dien-2,10-dion* (**24**): In eine Lösung von 160 mg (0.56 mmol) **23** in 15 ml 50proz. Essigsäure wird bei Raumtemp. unter Rühren eine Lösung von 600 mg (1.2 mmol) Ammoniumcer(IV)-nitrat in 8 ml 50proz. Essigsäure eingetropf. Man verdünnt das Gemisch mit 80 ml Wasser und schüttelt mit Ether aus, wäscht die vereinigten etherischen Lösungen neutral, trocknet über Natriumsulfat und arbeitet auf. Das Rohprodukt kristallisiert aus Aceton/Ether, Schmp. 175–177 °C, Ausb. 90 mg (59 %). – UV (CH_3OH): λ_{max} 232 nm ($\lg \epsilon$ 4.34). – IR (KBr): 1710 (γ -Lactam konj.), 1675 (C=C), 1655 (C=C–CO–C=C), 1605 (C=C), 1450, 1380, 1365, 1285, 1260, 1255, 1230, 1175 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 6.32 (ABX, J_{AX} = 2, J_{BX} = 1Hz, 1H für 1-H), 5.62 (s, 1H für 4-H), 4.4–4.0 (m, 1H), 3.70 (s, 3H, 3- OCH_3), 3.6–3.0 (m, 1H), 2.7–1.5 (m, 10H). – MS (70 eV): m/e 271 (44 %, M^+), 241 (20), 240 (100), 228 (62), 212 (15), 200 (23); m^* = 213 (270 \rightarrow 240), m^* = 187.5 (240 \rightarrow 212) und m^* = 175.5 (228 \rightarrow 200).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (271.3) Ber. C 70.83 H 6.32 N 5.16 Gef. C 70.56 H 6.37 N 5.13

13,16-Dihydro-13 α -hydroxy-15-methoxy-B-nor-cis-erythrina-12(17),14-dien-8,16-dion-6 α -carbonsäure-lacton (25): 130.0 mg (0.39 mmol) **21**, 20 mg (0.1 mmol) Kupferacetat-hydrat und 2 Tropfen Pyridin werden in 30 ml wasserfreiem Benzol unter N_2 bei 60 °C gelöst. Unter Rühren trägt man 350 mg (0.8 mmol) Bleitetraacetat ein und erhitzt 30 min unter Rückfluß. Nach 10 min hellt sich die zunächst olivgrüne Lösung auf unter Abscheidung eines feinkristallisierten Niederschlags. Man fügt 30 ml Wasser, 2 ml 2N H_2SO_4 und etwas Eisen(II)-sulfatlösung zu, trennt die Benzolschicht ab und schüttelt die Bleisulfat/Wassersuspension mit Chloroform aus. Nach Abdampfen der mit Natriumsulfat getrockneten Benzol-Chloroformlösung wird der Rückstand aus Chloroform/Methanol kristallisiert: Schmp. 215–220 °C, Ausb. 74 mg (60%). – UV (C_2H_5OH): λ_{max} 269 nm ($\lg \epsilon$ 3.91). – IR (KBr): 1797 (γ -Lacton), 1750 (β -Lactam), 1682, 1650 und 1625 (Spirodienon), 1450, 1380, 1310, 1215 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.40 (s, 14-H), 5.50 (s, 17-H), 4.2–3.9 (m, 10 α -H), 3.75 (s, 15- OCH_3); [D_6]DMSO: δ = 6.48 (s, 14-H), 6.22 (s, 17-H), 4.1–3.8 (m, 10 α -H), 3.63 (s, 15- OCH_3); [D_6]Aceton: δ = 6.40 (s, 14-H), 6.06 (s, 17-H), 4.15–3.9 (m, 10 α -H), 3.70 (s, 15- OCH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): vgl. Tab. 1. – MS (70 eV): m/e 315 (100, M^+), 314 (48), 287 (35), 285 (18), 272 (14), 270 (11), 259 (32), 256 (19), 245 (16), 231 (48); m^* = 262 (für 315 \rightarrow 287).

$C_{17}H_{17}NO_5$ (315.3) Ber. C 64.75 H 5.43 N 4.44 Gef. C 64.99 H 5.36 N 4.66

2-Hydroxymethyl-1',2',3',4'-tetrahydro-6',7'-dimethoxyspiro[cyclohexan-1,1'-isochinolin] (26): Zu 0.40 g (10.5 mmol) Lithiumalanat in 10 ml THF wird unter Rühren eine Lösung von 1.00 g (3.48 mmol) **22** in 20 ml THF langsam zugetropft. Nach üblicher Aufarbeitung gewinnt man eine Base vom Schmp. 159 °C (aus Aceton/Ether), Ausb. 675 mg (67%). – IR (KBr): 3320 scharf (NH), 3600–3000 breit (OH), 1602, 1502, 1440, 1248, 1220, 1144, 1110, 1089, 867, 774 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.63 (s, 8'-H), 6.58 (s, 5'-H), 3.85 (s, 2 \times OCH_3), 3.57 und 3.27 (dd, J = 11 Hz, CH_2OH), 4.2–3.3 (breit, OH und NH). – MS (70 eV): m/e 291 (44%, M^+), 274 (27), 260 (10), 248 (43), 234 (12), 232 (9), 218 (100), 205 (19).

$C_{17}H_{25}NO_3$ (291.4) Ber. C 70.07 H 8.65 N 4.81 Gef. C 70.10 H 8.70 N 4.76

Monoacetat (27): 100.0 mg (0.43 mmol) **26** werden in einer Mischung aus 5 ml Pyridin und 3 ml Acetanhydrid 4 h bei 50 °C gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und reinigt durch präp. DC (Al_2O_3 , Methylenchlorid/15% Aceton): Schmp. 102 °C (aus Ether/Pentan), Ausb. 67 mg (59%). – IR (KBr): 3360 scharf (NH), 1723 und 1240 cm^{-1} (Acetat). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.73 (s, 8'-H), 6.52 (s, 5'-H), 3.88/3.84 (s, 2 \times OCH_3), 3.80 (s, CH_2OAc), 1.87 (s, $OCOCH_3$). – MS (70 eV): m/e 333 (20%, M^+), 274 (100).

$C_{19}H_{27}NO_4$ (333.4) Ber. C 68.44 H 8.16 N 4.20 Gef. C 68.24 H 8.04 N 4.22

Hydrochlorid: Schmp. 231–233 °C (aus Aceton/Ether).

Pikrat: Schmp. 171–173 °C (Zers.) (aus Ethanol/Ether).

1',2',3',4'-Tetrahydro-6',7'-dimethoxyspiro[cyclohexan-1,1'-isochinolin]-2-carbonsäure-ethylester (28): 246 mg (0.86 mmol) **22** werden in 3 ml frisch destilliertem Phosphorylchlorid 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Man destilliert das überschüss. $POCl_3$ i. Vak. bei 40 °C ab, zuletzt i. Hochvak. Der Rückstand wird in 20 ml wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 1 g Zinkstaub versetzt und die Mischung 20 min auf dem Dampfbad erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man nach Chromatographieren des Rohproduktes (SiO_2 , Methylenchlorid/15% Aceton) eine ölige Base, Ausb. 183 mg (64%). – IR (KBr): 1725 (CO Ester), 1610, 1505, 1468, 1446, 1265, 1035 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 6.74 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.13 (q, Ester- CH_2), 3.87/3.82 (s, 2 \times OCH_3), 1.34 (t, Ester- CH_3). – MS (70 eV): m/e 333 (51%, M^+), 290 (72), 218 (100), 205 (31).

Pikrat: Schmp. 168 °C (aus Ethanol).

Reduktion mit Lithiumalanat: 79 mg (0.24 mmol) **28** werden in 5 ml THF mit 100 mg (2.65 mmol) Lithiumalanat reduziert. Nach Aufarbeitung isoliert man 26 mg (38 %) Aminopropanol **26**.

Umsetzung von 26 mit Phosphorylchlorid zum 2-Chlor-2-oxo-cyclophosphamid 29: 100 mg (0.34 mmol) **26** werden in einer Mischung aus 5 ml Pyridin und 1.5 ml Phosphorylchlorid 24 h auf 60°C erwärmt. Das überschüss. Reagens wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand wie üblich aufgearbeitet und das Rohprodukt durch präp. DC (Kieselgel PF₂₅₄, Methylenchlorid/15% Aceton) und Sublimation bei 180°C/10⁻⁴ Torr gereinigt: Schmp. 188–189°C, Ausb. 55 mg (43 %). – MS (70 eV): *m/e* 371/373 (3:1) (100 %, M⁺), 328/330 (75, M⁺ – C₃H₇), 314/316 (49, M⁺ – C₄H₉), 273 (21, M⁺ – PO₂Cl). Durch Erhitzen von **29** auf 230°C/760 Torr unter N₂ entsteht eine Vielzahl nicht näher untersuchter Produkte.

15,16-Dimethoxy-B-nor-cis-erythrinan (30): 29.1 mg (0.1 mmol) **26**, 32.8 mg (0.14 mmol) Triphenylphosphan, 20 mg (0.14 mmol) Tetrachlorkohlenstoff und 13 mg (0.14 mmol) Triethylamin werden in 1 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird direkt durch präp. DC (Kieselgel, Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak 20:2:0.1) aufgetrennt: Ausb. 23 mg ölige Base (84 %) (über Pikrat gereinigt). – IR (CDCl₃): 1612, 1500, 1465, 1445, 1400, 1360, 1135, 1105, 1018, 989, 857 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.61 (s, 14-H), 6.57 (s, 17-H), 3.89 (s, 6H, 2 × OCH₃), 3.42–3.22 (m, 1H), 3.06–2.68 (m, 5H), 2.6–1.4 (m, 9 Restprotonen).

Pikrat: Schmp. 190°C (aus Methylenchlorid/Ethanol). – MS (70 eV): *m/e* 273 (100 %, M⁺), 272 (48), 258 (35, M⁺ – CH₃), 244 (40, M⁺ – C₂H₅), 230 (80, M⁺ – C₃H₇), 218 (30), 216 (25, M⁺ – C₄H₉), 205 (80).

C₁₇H₂₃NO₂ · C₆H₃N₃O₇ (502.5) Ber. C 54.97 H 5.22 N 11.15 Gef. C 54.62 H 5.38 N 11.23

Methoiodid: Schmp. 160°C (aus Methanol/Essigester).

Literatur

- ¹⁾ II. Mitteil.: S. Mohr, Chr. Fischer†, Th. Clausen und A. Mondon, Chem. Ber. **112**, 3110 (1979).
- ²⁾ S. Mohr, Auszug aus der Dissertation, Univ. Kiel 1972.
- ³⁾ Th. Clausen, Auszug aus der Dissertation, Univ. Kiel 1977.
- ⁴⁾ A. Mondon, S. Mohr, Chr. Fischer und H. G. Vilhuber, Chem. Ber. **112**, 2472 (1979).
- ⁵⁾ Varian A-60 und EM-390, δ-Werte für Lösungen in CDCl₃ und δ (TMS) = 0.
- ⁶⁾ L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, Sec. Ed., p. 214, Methuen u. Co. London, J. Wiley u. Sons, New York-London 1964.
- ⁷⁾ N. B. Colthup, L. H. Daly und St. E. Wiberley, Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy, p. 265, Academic Press, New York-London 1964.
- ⁸⁾ A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **628**, 123 (1959).
- ⁹⁾ A. Mondon, H. J. Nestler, H. G. Vilhuber und M. Ehrhardt, Chem. Ber. **98**, 46 (1965).
- ¹⁰⁾ P. A. Best, J. S. Littler und W. A. Waters, J. Chem. Soc. **1962**, 822.
- ¹¹⁾ Bruker HX-90-R, δ-Werte für Lösungen in CDCl₃ und δ (TMS) = 0.
- ¹²⁾ Herrn Dr. K. F. Hesse, Mineralogisch-Petrographisches Institut der Univ. Kiel, danken wir für freundliche Hilfe.
- ¹³⁾ S. Mohr, A. Mondon, H. G. Vilhuber und Chr. Fischer, Angew. Chem. **81**, 933 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 914 (1969), und A. Mondon, Angew. Chem. **84**, 220 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **11**, 240 (1972).
- ¹⁴⁾ J. Tsuji und K. Ohno, Synthesis **1969**, 157.
- ¹⁵⁾ Vgl. Lit.⁶⁾ p. 208.

- ¹⁶⁾ R. Huisgen und H. Walz, Chem. Ber. **98**, 2616 (1956); L. A. Paquette und L. D. Wise, J. Am. Chem. Soc. **87**, 1561 (1965); J. Dale, Angew. Chem. **78**, 1070 (1966); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **5**, 1000 (1966).
- ¹⁷⁾ Vgl. dazu A. Mondon und M. Ehrhardt, Tetrahedron Lett. **1966**, 2557; D. H. R. Barton, R. Jones, G. W. Kirby, D. W. Turner und D. A. Widdowson, J. Chem. Soc. C **1968**, 1529.
- ¹⁸⁾ J. D. Bacha und J. K. Kochi, Tetrahedron **24**, 2215 (1968).
- ¹⁹⁾ D. Lavie und D. Willner, J. Am. Chem. Soc. **82**, 1668 (1960); M. Sainsbury und S. Wyatt, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1976**, 661.
- ²⁰⁾ M. E. Kuehne und D. S. Shannon, J. Org. Chem. **42**, 2082 (1977).
- ²¹⁾ A. Basha und A. Rahman, Experientia **33**, 101 (1977).
- ²²⁾ R. Appel, Angew. Chem. **87**, 863 (1975); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **14**, 801 (1975).
- ²³⁾ V. Stoilova, L. S. Trifonov und A. S. Orahovats, Synthesis **1979**, 105.
- ²⁴⁾ Die Mikroanalysen wurden von Frau I. Beetz, Kronach, ausgeführt. Vgl. auch die allgemeinen Angaben in Lit.¹⁾.
- ²⁵⁾ Weitere Angaben vgl. Lit.¹⁾.

[69/79]