

Ferdinand Bohlmann, Dieter Schumann und Otfried Schmidt

Lupinen-Alkaloide, XXXV¹⁾

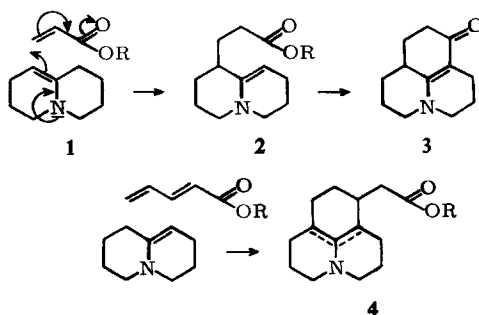
Über die Umsetzung von Dehydrochinolizidin mit Butadiencarbonsäureester

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 8. Dezember 1965)

Bei der Umsetzung von Dehydrochinolizidin (**1**) mit Butadiencarbonsäureester entstehen drei verschiedene tricyclische Ester, deren Strukturen (**6**, **13** und **17**) aufgeklärt werden. Der Mechanismus der Reaktion wird diskutiert.

Vor einiger Zeit haben wir über Reaktionen des Dehydrochinolizidins mit verschiedenen Reaktionspartnern berichtet²⁾. Mit Acrylsäureester erhält man z. B. nach primärer Addition in einer Sekundärreaktion des Enamins mit der Carbonylgruppe das vinyloge Lactam **3**. In Analogie zu dieser Reaktion haben wir für das Reaktionsprodukt mit Butadiencarbonsäureester die Struktur **4** angenommen, da das Salz des erhaltenen Esters mit Boranat glatt einen gesättigten Ester liefert.



Da der ungesättigte Ester jedoch einige überraschende Reaktionen zeigt, haben wir die Reaktion von **1** mit Butadiencarbonsäureester noch einmal genau untersucht. Bei der Umsetzung der Komponenten in Dioxan bei 40–50° erhält man ein Gemisch, das durch präparative Dünnschichtchromatographie in drei Substanzen zerlegt werden kann, während bei der Säulenchromatographie nur der bereits beschriebene Ester unverändert isolierbar ist.

Die unpolarste Base (**A**) ist relativ labil, ebenso wie ein weiteres nicht völlig rein erhaltenes Isomeres (**B**), während die polarste Verbindung (**C**) relativ stabil und mit dem schon beschriebenen Ester identisch ist.

¹⁾ XXXIV. Mittell.: F. Bohlmann, D. Schumann und C. Arndt, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 2705.

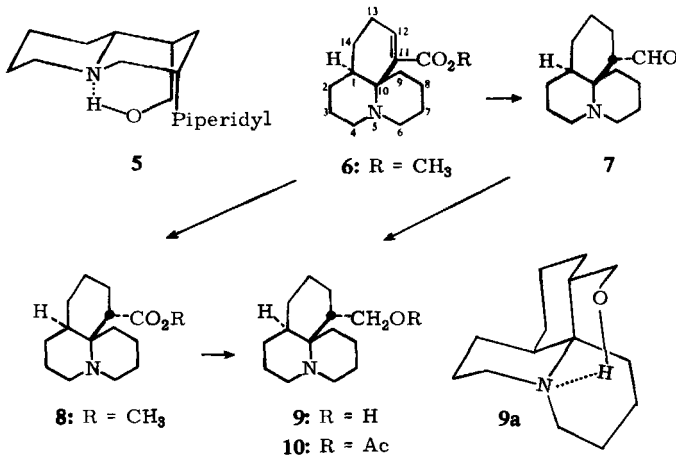
²⁾ F. Bohlmann und O. Schmidt, Chem. Ber. **97**, 1354 (1964).

Die Struktur von **C** ergibt sich aus folgenden Experimenten: Die Analyse ergibt die Summenformel $C_{15}H_{23}NO_2$, entsprechend der Addition von einem Molekül Ester an ein Molekül Enamin. Im IR-Spektrum fehlt die der *trans*-Bande³⁾ zugehörige Absorption, zu erkennen sind die Absorptionen für die Estergruppe und für eine C=C-Doppelbindung. Das UV-Spektrum entspricht einem α,β -ungesättigten Ester (218 m μ , $\log \epsilon = 3.98$). Der Ester wird in Methanol katalytisch glatt und stereospezifisch hydriert, und das Hydrierungsprodukt ist nicht epimerisierbar. Aus den zusammenhängend diskutierten NMR-Spektren läßt sich die Struktur eines sekundären Esters ableiten, der in der thermodynamisch günstigen Konfiguration entstanden ist.

Die Reduktion von **C** mit Natriumboranat in wäßrigem Methanol, sowohl als Salz als auch als freie Base, führt zum gleichen gesättigten Ester. Diese Reduktion eines α,β -ungesättigten Esters ist ungewöhnlich.

Die Reduktion von **C** mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran — auch nach längerem Erhitzen mit einem Überschuß an Reduktionsmittel — führt nur zu einem Aldehyd, der gleichfalls nicht epimerisierbar ist. Seine Konfiguration entspricht der des gesättigten Esters, denn beide Verbindungen liefern bei der Reduktion identische Alkohole und nach deren Acetylierung identische *O*-Acetate. Der Alkohol zeichnet sich im IR-Spektrum durch eine stabile innermolekulare Wasserstoffbrücke mit einer OH-Valenzschwingung bei 3150/cm aus. Die Lage entspricht der innermolekularen Wasserstoffbrücke in dem Aminoalkohol **5**⁴⁾, der schon früher von uns beschrieben worden ist.

Auch bei der hier besprochenen Verbindung handelt es sich offensichtlich um eine Sechsring-Wasserstoffbrücke, die, durch den sterischen Bau des Moleküls bedingt, besonders stabil ist. Die normale Lage für die OH-Valenzschwingung solcher Strukturen ist 3300/cm. Als einzige plausible Struktur bleibt somit für die Base **C** nur **6** und dementsprechend für die Reaktionsprodukte die Strukturen **7–10**:



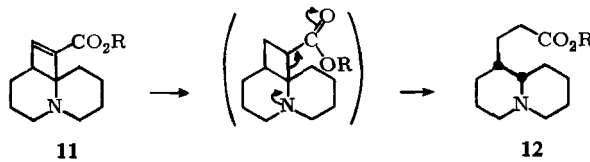
3) F. Bohlmann, Chem. Ber. 91, 2157 (1957).

4) D. Schumann, Dissertat., Techn. Hochschule Braunschweig 1961.

Der Alkohol **9** dürfte in der Konformation **9a** vorliegen, da alle anderen möglichen Konformationen keine stabilen Wasserstoffbrücken zeigen sollten.

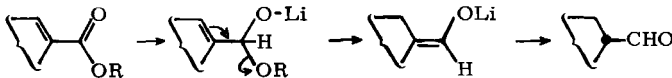
Die katalytische Hydrierung von **6** verläuft in Eisessig wider Erwarten viel schwerer und ist auch nicht vollkommen stereospezifisch. Als Nebenprodukt läßt sich der epimere Ester von **8** isolieren. Der freie Stickstoff spielt anscheinend für die stereospezifischen Reaktionen von **6** eine Rolle.

Die Ursache für die Reduktion der α,β -Doppelbindung in **6** mit Natriumboratan muß in einer starken Polarisierung der Doppelbindung zu suchen sein, für die der tertiäre Stickstoff in einer bestimmten Konformation eine wesentliche Voraussetzung sein dürfte. Eine analoge Reduktion erfährt die in diesem Arbeitskreis dargestellte Verbindung **11**⁵⁾:



Das Reduktionsprodukt ist instabil, fragmentiert sekundär und wird erneut zu **12**⁶⁾ reduziert.

Die Reduktion von **6** mit Lithiumalanat läßt sich evtl. durch folgenden Mechanismus erklären:



Die aus dem Formelschema hervorgehenden Strukturen und Konformationen stehen auch im Einklang mit der Beobachtung, daß sich weder **8** noch **7** epimerisieren lassen, wie das für die äquatorialen Anordnungen zu erwarten ist.

Der schon erwähnte epimere Ester, der als Nebenprodukt bei der katalytischen Hydrierung von **6** in Eisessig entsteht, bildet das einzige Produkt bei der katalytischen Hydrierung der Substanz **A** sowohl in Methanol als auch in Eisessig. Die Analyse von **A** entspricht ebenfalls der Summenformel $C_{15}H_{23}NO_2$. Im IR-Spektrum treten die Absorptionsbanden für eine Estergruppe und eine $C=C$ -Doppelbindung auf, eine *trans*-Bande fehlt. Die Substanz zeigt keine UV-Absorption oberhalb 210 $m\mu$. Beim Erhitzen in 1*n* Natriummethylat-Lösung isomerisiert **A** in wenigen Minuten vollständig zu **6**. Aus diesen Befunden ergibt sich die Struktur **13**.

Damit ist auch verständlich, daß die Trennung der Reaktionsprodukte der Addition von Enamin und ungesättigtem Ester durch Säulenchromatographie Schwierigkeiten bereitet. Auf dem Trägermaterial erfolgt offensichtlich schon die Isomerisierung von **13** zu **6**. Für die Bestimmung der Produktanteile wird diese Schwierigkeit umgangen,

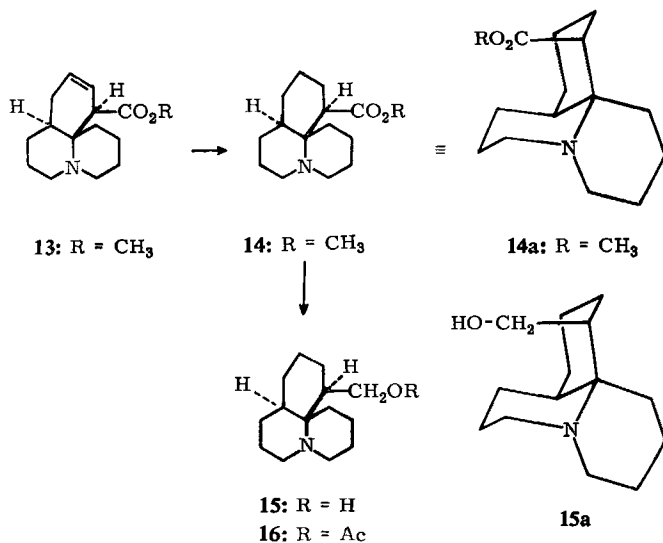
⁵⁾ W. Knobloch, Dissertat., Techn. Univ. Berlin 1964.

⁶⁾ Es sind Untersuchungen im Gang, die zeigen sollen, ob dieser Reduktion eine allgemeine Bedeutung zukommt.

indem das Rohprodukt in Methanol katalytisch hydriert wird und anschließend die chromatographisch gut zu trennenden hydrierten Ester **8** und **14** bestimmt werden. Es ergibt sich ein ungefähres Mengenverhältnis für **14** und **8** von 2:1, wobei auch die schon erwähnte und als Nebenprodukt vorhandene Substanz **B** zu **8** hydriert wird (s. u.).

14 sollte vollständig zu epimerisieren sein, was jedoch erst unter sehr energischen Bedingungen mit methanolischer Natriummethylat-Lösung gelingt, offenbar bedingt durch sterische Hinderung bei der Ablösung des aciden Wasserstoffs durch das freie Elektronenpaar am tertiären Stickstoff. Aus Modellbetrachtungen läßt sich ableiten, daß in allen möglichen Konformationen die Estergruppe sterisch stark gehindert ist. Das macht es zusätzlich verständlich, daß das thermodynamische Gleichgewicht völlig auf der Seite von **8** liegt. Die Reduktion von **14** mit Lithiumalanat liefert einen primären Alkohol **15**, in dessen IR-Spektrum keine einer innermolekularen Wasserstoffbrücke zuzuordnende OH-Valenzschwingung festzustellen ist (OH frei 3640/cm). Die Acetylierung ergibt das *O*-Acetat **16**. Die Ausbildung einer innermolekularen Wasserstoffbrücke ist nach Modellbetrachtungen grundsätzlich möglich, jedoch ist die dafür erforderliche Konformation zu spannungsreich.

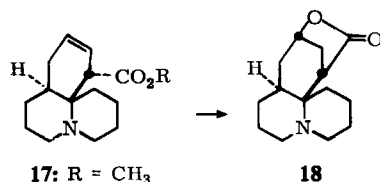
Folgendes Formelschema ergibt sich aus den diskutierten Reaktionen:



Infolge der leicht erfolgenden Isomerisierung von **13** zu **6** muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß **6** ein Sekundärprodukt ist. **13** ist jedoch thermisch stabil und isomerisiert nicht beim Erhitzen in Tetrahydrofuran/10% Triäthylamin. Die Basizität des Triäthylamins sollte derjenigen der hier besprochenen Basen vergleichbar sein. Auch überschüssiges Dehydrochinolizidin kann die Isomerisierung nicht veranlassen, da die Additionsreaktion von Butadiencarbonsäureester mit zwei Moläquiv. Dehydrochinolizidin praktisch zum gleichen Produktgemisch führt. Allerdings wird die Gesamtausbeute verbessert. Wahrscheinlich wird die Ausbeute der Addition durch die

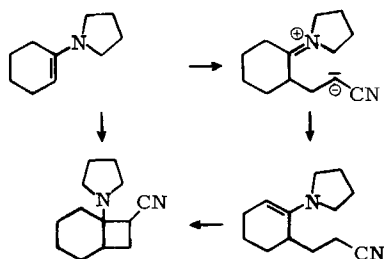
in Konkurrenz ablaufende Polymerisation des Butadiencarbonsäureesters begrenzt. Mit geringer Geschwindigkeit läuft die Addition auch schon bei -2° ab, und dünn-schichtchromatographisch läßt sich sofort die Bildung von **6** nachweisen.

Beim Erhitzen des Additionsproduktes mit konz. Salzsäure im Einschlußrohr entsteht in ca. 4-proz. Ausbeute — bezogen auf im Hochvakuum destilliertes eingesetztes Gemisch — ein Lacton der Summenformel $C_{14}H_{21}NO_2$ mit einer IR-Bande bei $1790/cm$. Kontrollversuche unter den gleichen Bedingungen mit reinem **13** bzw. **6** liefern keine Lactone, und **13** läßt sich nicht zurückgewinnen, während **6** eine Aminosäure liefert, die nach Veresterung wieder **6** ergibt. Das Lacton muß also aus dem Nebenprodukt **B** der Addition entstanden sein, dem somit Struktur **17** zuzuordnen ist. Daraus ergibt sich die Struktur **18** für das γ -Lacton. Entsprechend entsteht bei der katalytischen Hydrierung von **17** wie schon erwähnt der Ester **8**.



17 kann nur im Gemisch mit **13** von **6** abgetrennt werden. Während bei der Isomerisierung des Gemisches von **13** und **17** in methanolischer Natriummethylat-Lösung **13** nach 15 Min. vollständig in **6** umgewandelt ist, wird **17** erst nach einigen Stunden vollständig isomerisiert.

Für die Reaktionen von Enaminen mit elektrophilen Reaktionspartnern sind in der Literatur verschiedene Mechanismen diskutiert worden. In einer jüngeren Arbeit berichten *Fleming* und Mitarb.⁷⁾ über die Addition von Acrylnitril an Enamine. Bei niedriger Temperatur gelingt es in einigen Fällen, ein Cyclobutan-Derivat zu isolieren, das sich bei höherer Temperatur leicht weiter isomerisiert. Die Autoren vermuten, daß zumindest in einigen Fällen primär Cycloadditionen zu Cyclobutan-Derivaten eintreten.

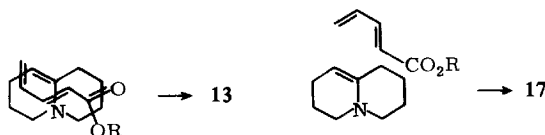


Die Bildung von **6**, **13** und **17** ist eventuell wie folgt zu verstehen:

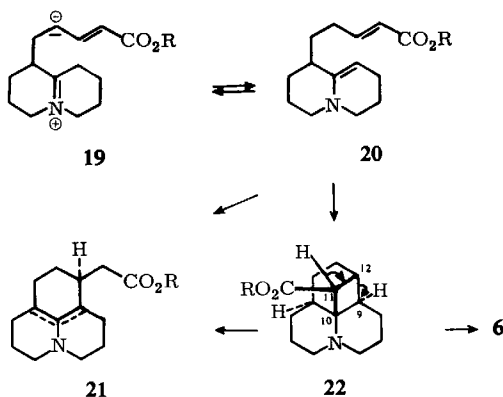
13 bildet sich direkt durch Cycloaddition von Butadiencarbonsäureester an die polarisierte Enamin-Doppelbindung nach einer polaren Dien-Synthese. Dabei bleiben die Regeln der Dien-Synthese gewahrt. Es erfolgt *cis*-Addition und das Hauptprodukt

⁷⁾ *J. Fleming* und *J. Harley-Mason*, *J. chem. Soc. [London]* **1964**, 2165.

ist die Verbindung, für die im Komplex des Übergangszustandes die beiden Reaktanten so orientiert sind, daß eine maximale Wechselwirkung zwischen der Enamin-Gruppe und der Estergruppe möglich ist. **17** sollte nur Nebenprodukt dieser Diensynthese sein, was tatsächlich beobachtet wurde. Dieser Reaktionsablauf wird durch ein polares Lösungsmittel und durch Temperaturerhöhung begünstigt. In Tetrahydrofuran entsteht **13** in geringerer Menge und im gleichen Lösungsmittel bei 0° bildete es sich nur als Nebenprodukt.



Neben der Diensynthese läuft offenbar die Michael-Addition ab, die primär zum Zwischenprodukt **19** führt. Die Imoniumstruktur steht im Gleichgewicht mit dem Enamin **20**, das in **21** oder **22** übergehen kann. Während **21** nicht isoliert wurde, und daher höchstens ein Nebenprodukt ist, stellt das Cyclobutan-Derivat **22**, aus einer Cycloaddition hervorgehend, ein Zwischenprodukt dar, aus dem durch Eliminierung des α -ständig zur Esterfunktion stehenden Wasserstoffs und Spaltung der C⁹—C¹²-Bindung im Sinne der eingezeichneten Pfeile **6** entsteht. Die Spaltung des Cyclobutanringes wird durch Ringspannungen veranlaßt. Die sonst für Derivate der Struktur **22** beobachtete Fragmentierung wird hier zugunsten der Bildung von **6** zurückgedrängt.



Diskussion der NMR-Spektren

Die NMR-Spektren sind in einer Tabelle zusammengefaßt. Aufgeführt sind dabei nur die τ -Werte, die bei kleineren Feldern liegen und zugeordnet werden können. Ausführlich diskutiert werden nur die Spektren, die besonders klar die Verhältnisse widerspiegeln.

Das NMR-Spektrum von **6** zeigt für das olefinische Proton ein Signal bei 3.74 τ mit einer Doppeldublett-Aufspaltung von jeweils 4 Hz, bedingt durch die nachbarständige CH₂-Gruppe. Die chemische Verschiebung ist für ein β -Proton eines En-on-Systems relativ gering.

NMR-Daten der untersuchten Verbindungen (in τ -Werten)

	axN^α	axN^α	$\ddot{a}qN^\alpha$	$\ddot{a}qN^\alpha$	H an C-11
7	m ca. 6.8	m ca. 6.8	m ca. 7.4	m ca. 7.4	m ca. 6.8
18	dd 6.68 ($J = 14, 14$ Hz)	dd 7.10 ($J = 10, 10$ Hz)	d 7.45 ($J = 13$ Hz)	d 7.45 ($J = 13$ Hz)	m 6.56*)
13	m 6.67	m 7.53	m 7.53	m 7.53	m 6.46*)
14	m 6.65	m ca. 7.6	m ca. 7.6	m ca. 7.6	m 6.83*)
8	m 6.61	m 7.06	d 7.51 ($J = 12$ Hz)	d 7.51 ($J = 12$ Hz)	dd 6.54 ($J = 4, 11.5$ Hz)
9	ddd 6.88 ($J = 5, 12, 12$ Hz)	ddd 7.23 ($J = 5, 10.5, 16$ Hz)	d 7.55 ($J = 13$ Hz)	d 7.55 ($J = 13$ Hz)	—
10	m ca. 6.8	m ca. 6.8	d 7.55 ($J = 12$ Hz)	d 7.55 ($J = 12$ Hz)	—
15	m 6.86	m 7.21	?	?	—
16	m 7.04	?	?	?	—

*) Das C-11-Proton ist in diesen Verbindungen äquatorial angeordnet und liefert entsprechend ein schmales Multiplett im NMR-Spektrum.

Das Signal des Aldehydprotons im NMR-Spektrum von **7** liegt bei 0.95τ . Die Kopplung von 1.5 Hz mit dem Proton an C-11 ist überraschend klein. Einem Multiplett bei 6.7τ entsprechen das C-11- und zwei N^α -Protonen, dem bei 7.4τ die restlichen N^α -Protonen.

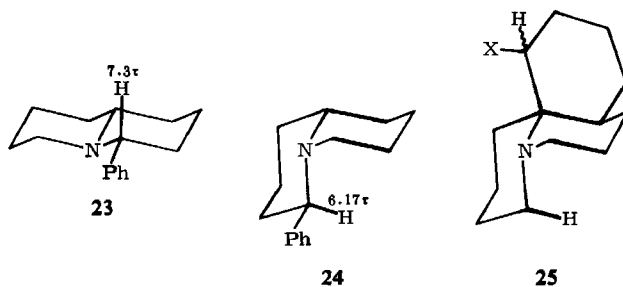
Während in den NMR-Spektren der Verbindungen **8** und **18** die Signale des C-11-Protons bei 6.54 bzw. 6.56τ liegen, findet man das entsprechende NMR-Signal für **14** bei 6.83τ und für das allylständige Proton in **13** bei 6.46τ . Diese relativ geringen chemischen Verschiebungen der entsprechenden Signale in **13** und **14** lassen sich vielleicht damit erklären, daß die äquatorialen C-11-Protonen durch das freie Elektronenpaar am Stickstoff negativ abgeschirmt werden (Verschiebung um ca. 0.3τ zu höheren Feldern).

Im NMR-Spektrum des Esters **8** sind auch klar die den N^α -Protonen entsprechenden Signale zu erkennen. Die beiden axialen Protonen geben breite Signale infolge der großen geminalen und vicinalen Kopplungen bei 6.61τ und 7.06τ . Die Differenz ist auf den Einfluß der Estergruppe auf eines der beiden Protonen zurückzuführen. Die beiden äquatorialen Protonen bilden gemeinsam ein Dublett bei 7.51τ ($J = 12$ Hz). Die vicinale Kopplung gibt nur zu einer Verbreiterung der Signale Anlaß.

In einer früheren Mitteilung wurde über die NMR-Signale von N^α -Protonen in cyclischen Systemen in Abhängigkeit vom Winkel zwischen der C—H-Bindung und dem freien Elektronenpaar am Stickstoff berichtet⁸⁾. *cis*-Anordnung führt zu einem „deshielding“-Effekt, *trans*-Anordnung umgekehrt zu einem „shielding“-Effekt.

Erstaunlich ist in den NMR-Spektren der 4-Phenyl-chinolizidine (**23**, **24**)¹⁾ die Position des Signals für das Methinproton zwischen Stickstoff und Phenylrest, das in den stabilen Konformationen *trans*-ständig zum freien Elektronenpaar angeordnet ist,

⁸⁾ F. Bohlmann, D. Schumann und H. Schulz, Tetrahedron Letters [London] 1965, 173.



mit 7.3 und 6.17 τ . Die Verschiebung um 1.1 τ zu kleinerem Feld in **24** hängt möglicherweise mit der Koplanarität der C—H-Bindung mit zwei 1.3-ständigen C—C-Bindungen zusammen. Die gleiche Beobachtung wird bei den hier diskutierten Verbindungen gemacht. Jeweils ein axiales Proton ist *trans*-ständig zum freien Elektronenpaar angeordnet. Trotzdem ergibt sich ein Signal bei 6.6 bis 7.2 τ . Für dieses Proton gilt gleichermaßen die Koplanarität mit zwei 1.3-ständigen C—C-Bindungen, die möglicherweise die Ursache für diesen „deshielding“-Effekt von einer τ -Einheit darstellt (siehe Formel **25**).

Das NMR-Spektrum des Lactons **18** zeigt für die axialen N α -Protonen Signale bei 6.68 und 7.10 τ und für die äquatorialen N α -Protonen ein Dublett bei 7.45 τ ($J = 13$ Hz). Das C-11-Proton liefert, wie oben schon erwähnt, ein NMR-Signal bei 6.56, das tertiäre C-13-Proton ein Signal bei 5.65 τ .

Das NMR-Spektrum des Alkohols **9** mit der stabilen innermolekularen Wasserstoffbrücke zeigt, daß die axialen N α -Protonen Signale bei 6.88 und 7.23 τ und die äquatorialen N α -Protonen bei 7.55 τ ergeben.

Die NMR-Spektren der beiden epimeren Alkohole und beider Acetate geben klare ABX-Systeme für die Gruppierung $\text{>CH—CH}_2\text{—X}$. Die Änderung der chemischen Verschiebung des AB-Teils durch die Acetylierung ist unterschiedlich. Während bei **16** Verschiebungen von 6.30 τ (dd $J = 9, 11$ Hz) nach 5.78 τ (dd $J = 11, 12$ Hz) bzw. 5.83 τ (dd $J = 7, 11$ Hz) nach 5.49 τ (dd $J = 4, 11$ Hz) zu beobachten sind, wird bei **10** ein Proton von 6.27 τ (dd $J = 11, 11$ Hz) nach 6.15 τ (dd $J = 10, 11$ Hz) verschoben, das andere Proton des AB-Teils dagegen von 6.49 τ (dd $J = 5, 11$ Hz) nach 5.49 τ (dd $J = 3, 11$ Hz). In **10** muß eine Konformation vorliegen, bei der der anisotrope Effekt der Carbonylgruppe unterschiedlich auf die AB-Protonen wirksam wird.

Dem ERP-Sondervermögen und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden in CCl_4 mit dem Beckman IR 4 oder IR 9 gemessen. Die NMR-Spektren, die wir Herrn Dr. C. Arndt verdanken, nahm man in CDCl_3 mit dem Varian HA 100 mit TMS als innerem Standard auf. Zur Identifizierung und Charakterisierung der Basen wurde außer den IR-Spektren die Dünnschichtchromatographie (Kieselgel G, Merck AG) benutzt, wobei stets vier verschiedene Lösungsmittelsysteme herangezogen wurden (CHCl_3 /Methanol 10:1.5; Benzol/Essigester/Diäthylamin 30:15:5; Cyclohexan/Diäthylamin 7:3; Aceton/3% Diäthylamin). Sprühreagenz: Kaliumjodoplatinat-Lösung. Die Destillationen erfolgten im Kugelrohr, die angegebenen Siedepunkte sind die Temperaturen des Luftbades. Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

Addition von Pentadien-(2.4)-säure-methylester an Dehydrochinolizidin: 1.10 g Ester und 1.47 g Enamin wurden in 20 ccm absol. Dioxan 20 Stdn. auf $40-50^\circ$ erwärmt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels destillierten 1.34 g Basengemisch (52%) bei $80-120^\circ/10^{-3}$ Torr. Unter den gleichen Bedingungen ergaben 1.10 g Ester und 2.94 g Enamin 1.84 g Destillat (72% Ausb., bez. auf den eingesetzten Ester). Beide Produkte lieferten identische Dünnschichtchromatogramme in mehreren Lösungsmittelsystemen.

Aus dem Produkt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel mit CHCl_3 /Methanol-Gemischen nur **6** als polarster Ester isoliert. Durch präparative Dünnschichtchromatographie (CHCl_3 / CH_3OH 20:3) ließ sich neben **6** als unpolarster Ester **13** sowie **17** isolieren, das nicht völlig frei von **13** war.

Wurde die Addition in Tetrahydrofuran bei -2° durchgeführt, bildeten **13** und **17** nur Nebenprodukte. Es entstand vorwiegend **6**.

Die Addition in siedendem Tetrahydrofuran ergab einen höheren Anteil **13** und **17** im Reaktionsprodukt, der jedoch geringer ist als bei der Addition in Dioxan unter den dort angegebenen Bedingungen.

1.10-Tetramethylen-11-methoxycarbonyl-11.12-dehydro-chinolizidin (6): Farblose Kristalle. Schmp. $65.5-67^\circ$ (aus Petroläther/Äther).

IR: $-\text{CH}=\text{C}$ 3005, 1670; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1740/cm.

UV: λ_{max} = 218 m μ (ϵ = 9600), in Methanol.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (249.3) Ber. C 72.26 H 9.30 N 5.62 Gef. C 71.65 H 9.48 N 5.64

1.10-Tetramethylen-11-methoxycarbonyl-12.13-dehydro-chinolizidin (13): Farbloses Öl, Sdp._{0.001} $80-100^\circ$.

IR: $-\text{CH}=\text{CH}-$ 3018, 1670; $-\text{CO}_2\text{R}$ 1740/cm.

Perchlorat: Farblose Kristalle, Schmp. $184-185^\circ$ (aus Methanol/Äther).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{ClO}_4$ (349.8) Ber. C 51.50 H 6.91 Gef. C 51.61 H 7.16

Katalyt. Hydrierung von 6: 120 mg **6** wurden in 10 ccm Methanol mit 100 mg Platinoxid hydriert. Das einheitliche Produkt **8** destillierte bei $90-100^\circ/10^{-3}$ Torr und kristallisierte (Äther/Petroläther); Schmp. $71-73^\circ$.

IR: $-\text{CO}_2\text{R}$ 1740/cm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (251.4) Ber. C 71.67 H 10.02 N 5.57 Gef. C 71.80 H 9.83 N 5.12

20 mg **6** wurden in 5 ccm Eisessig mit 20 mg Platinoxid hydriert. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Basengemisch ergab nach chromatographischer Trennung mit CHCl_3 /Methanol an Kieselgel 13 mg **8** und 2 mg **14**.

Borant-Reduktion von 6: 30 mg **6** wurden in 5 ccm Methanol/10% Wasser 5 Min. mit *Natriumborant* reduziert. Durch Ausäthern gewann man 25 mg **8**.

30 mg **6** wurden als *Hydrochlorid* unter genau gleichen Bedingungen reduziert. Man erhielt wiederum 25 mg **8**.

Alanat-Reduktion von 6: 110 mg **6** und 200 mg *Lithiumalanat* wurden in Tetrahydrofuran 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend zersetzte man mit Seignettesalz-Lösung und erhielt durch Ausäthern 85 mg **7**, farbloses Öl, Sdp._{0.001} 80–100°.

IR: —CHO 2750, 1725/cm.

Perchlorat: Farblose Kristalle, Schmp. 160–163° (aus Methanol/Äther).

C₁₄H₂₄NO₂ClO₄ (321.8) Ber. C 51.25 H 7.52 N 4.35 Gef. C 51.20 H 8.09 N 4.93

Der Aldehyd veränderte sich durch Erhitzen in 2*n* Natriummethylat-Lösung nicht.

Reduktion von 7: 95 mg **7** erhitzte man in Tetrahydrofuran mit 50 mg *Lithiumalanat* 1/2 Stde. zum Sieden. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 75 mg **9** erhalten, das bei 90–110°/10⁻³ Torr destillierte. Schmp. 65–67° (Petroläther/Äther).

IR: —OH 3150/cm (*c* = 0.1%).

C₁₄H₂₅NO (223.3) Ber. C 75.28 H 11.28 N 6.27 Gef. C 75.57 H 12.19 N 6.83

Perchlorat: Farblose Kristalle, Schmp. 268–270° (Methanol/Äther).

C₁₄H₂₆NO₂ClO₄ (323.8) Ber. C 51.93 H 8.09 N 4.32 Gef. C 52.27 H 8.29 N 4.82

Der gleiche *Alkohol 9* wurde aus dem *Ester 8* durch Reduktion mit *Natriumborant* in wäbr. Methanol erhalten.

Die Acetylierung von 30 mg **9** in *Acetanhydrid*/Pyridin bei 20–25° lieferte nach 40 Stdn. 25 mg **10**, Sdp._{0.001} 80–100°.

IR: —OAc 1750, 1250/cm.

C₁₆H₂₇NO₂ (265.4) Ber. C 72.39 H 10.26 N 5.28 Gef. C 71.83 H 10.22 N 5.53

Katalyt. Hydrierung von 13: 70 mg **13** hydrierte man in 10 ccm Methanol mit 50 mg Platin-oxyd. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 70 mg **14** erhalten, Sdp._{0.001} 80–100°.

IR: —CO₂R 1740/cm.

Perchlorat: Farblose Kristalle, Schmp. 161° (aus Methanol/Äther).

C₁₅H₂₆NO₂ClO₄ (351.8) Ber. C 51.21 H 7.45 N 3.98 Gef. C 51.25 H 7.50 N 3.69

Die Hydrierung von **13** in Eisessig führte in gleicher Weise nur zum gesättigten *Ester 14*.

Isomerisierung des Esters 13: 20 mg **13** wurden in 10 ccm 1*n* methanol. *Natriummethylat*-Lösung 10 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend tropfte man die Lösung vorsichtig zu einem Überschuß wäbr. Salzsäure, wobei mit Eis gut gekühlt wurde, und ätherte nach dem Alkalisieren mit Natriumcarbonat den *Ester 6* als einziges Reaktionsprodukt aus (90%).

Produktanalyse der Addition: 0.5 g des destillierten Rohproduktes der Addition von *Butadiencarbonsäureester* an *Dehydrochinolizidin* in Dioxan (40–50°) wurden in 20 ccm Methanol katalyt. hydriert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Gemisch wurde an 15 g Kieselgel mit CHCl₃/Methanol chromatographisch getrennt.

281 mg **14** (56% Ausb.) und 143 mg **8** (29% Ausb.) wurden nacheinander eluiert. Das Verhältnis von 2:1 entsprach der Abschätzung auf Grund der dünn-schichtchromatographischen Kontrolle des Hydrierungsproduktes.

Epimerisierung von 14: 32 mg **14** wurden in 5 ccm 2.5*n* methanol. *Natriummethylat*-Lösung 10 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach der oben beschriebenen vorsichtigen Aufarbeitung trennte man das erhaltene Basengemisch chromatographisch an Kieselgel. Mit CHCl₃/Methanol wurden nacheinander 18 mg unveränderter *Ester 14* und 4 mg epimerisierter *Ester 8* eluiert.

Alanat-Reduktion zum Alkohol 15: 28 mg **14** lieferten nach der Reduktion mit *Lithiumalanat* in Tetrahydrofuran (1/2 Stde. Rückfluß) und üblicher Aufarbeitung 20 mg **15**, Sdp._{0.001} 90–110°.

IR: —OH 3640/cm (keine innermolekulare Wasserstoffbrücke).

C₁₄H₂₅NO (223.3) Ber. C 75.28 H 11.28 N 6.27 Gef. C 75.27 H 11.21 N 6.17

Die Acetylierung von **15** in *Acetanhydrid*/Pyridin bei 20–25° lieferte nach 40 Stdn. das *O-Acetat 16* (80%), Sdp._{0.001} 80–100°.

IR: —OAc 1750, 1250/cm.

C₁₆H₂₇NO₂ (265.4) Ber. C 72.39 H 10.26 Gef. C 72.18 H 10.36

Isomerisierungsversuch von 13: 35 mg **13**, gelöst in 10 ccm Tetrahydrofuran und 1 ccm Triäthylamin, erhitzte man 3 Stdn. zum Sieden. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Produkt stellte weitgehend unverändertes Ausgangsmaterial dar. **6** ließ sich dünnschichtchromatographisch nicht nachweisen.

Bildung des Lactons 18: 540 mg destilliertes *Produkt der Addition* erhitzte man in 12 ccm konz. *Salzsäure* 15 Stdn. unter Luftausschluß auf 130–135°. Anschließend wurde eingedampft, vorsichtig alkalisiert und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers erhielt man 55 mg Rückstand, aus dem durch Chromatographie mit CHCl₃/Methanol an Kieselgel 20 mg **18** gewonnen wurden, Sdp._{0.001} 70–90°, Schmp. 134–135° (Äther).

IR: γ-Lacton 1790/cm.

C₁₄H₂₁NO₂ (235.3) Ber. C 71.46 H 9.00 N 5.95 Gef. C 71.13 H 9.32 N 5.88

Perchlorat: Farblose Kristalle, Schmp. 224° (aus Methanol/Äther).

C₁₄H₂₂NO₂ClO₄ (335.8) Ber. C 50.07 H 6.60 Gef. C 49.85 H 6.72

Unter analogen Bedingungen wurde der Ester **6** mit konz. *Salzsäure* nur zur Aminosäure verseift und wurde nach der Veresterung mit Diazomethan vollständig zurückerhalten. Es hatte sich kein Lacton gebildet.

Dagegen zersetzte sich **13** unter analogen Bedingungen mit konz. *Salzsäure*. Es konnte weder die Bildung von **18** nachgewiesen noch **13** aus den sauren Anteilen mit Diazomethan zurückgewonnen werden.

Reaktionen mit einem Gemisch von 13 und 17: Mit diesem nicht weiter trennbaren Gemisch von **13** und **17** (dünnschichtchromatographisch geschätztes Verhältnis 3:2) [vgl. die Beschreibung der Addition S. 1660] wurden folgende Reaktionen durchgeführt:

a) 10 mg **13/17** wurden in 3 ccm konz. *Salzsäure* unter Luftausschluß 15 Stdn. auf 130° erhitzt. Man erhielt nach der oben beschriebenen Aufarbeitung 3 mg einer Base, die nach dem IR-Spektrum und dem Dünnschichtvergleich mit **18** identisch war.

b) 10 mg **13/17** wurden mit 5 ccm *n Natriummethylat*-Lösung 15 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde wie üblich vorsichtig aufgearbeitet. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle des Produktes ergab, daß **13** vollständig zu **6** isomerisiert, **17** dagegen noch nachzuweisen war. Nach weiterem 4stdg. Erhitzen unter analogen Verhältnissen ist auch **17** fast völlig isomerisiert.

c) 5 mg **13/17** wurden in 5 ccm Methanol mit Platinoxid katalytisch hydriert. Das Produkt stellte das erwartete Gemisch der Ester **14** und **8** dar, wie sich dünnschichtchromatographisch zeigen ließ.

[550/65]