

Zur Autoxidation von cyclischen Iminen, II¹⁾

Synthese von Chinolizidin-Derivaten

Dieter Schumann* und Anneliese Naumann

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 16. September 1981

Die Autoxidation von bicyclischen Iminen **4a–d** und **18a, b** führt über eine Fragmentierung der als instabile Zwischenprodukte entstehenden α -Iminohydroperoxide zu Δ^9 -Dehydro-4-chinolizidin-Derivaten **6** bzw. **20**. Die Bildung weiterer Produkte der Autoxidation wird diskutiert. In einigen Fällen stellt diese Umlagerung eine präparativ geeignete Darstellung von Chinolizidin-Derivaten dar, da die Synthese der Ausgangs-Imine einfach ist.

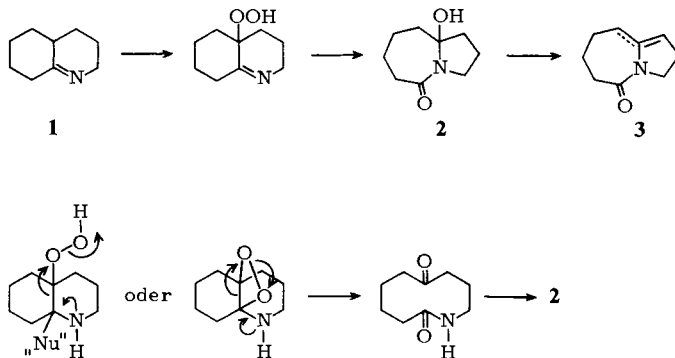
Autoxidation of Cyclic Imines, II¹⁾

Synthesis of Quinolizidine Derivatives

Autoxidation of bicyclic imines **4a–d** and **18a, b** yields Δ^9 -dehydro-4-quinolizidone derivatives **6** and **20**, respectively. Mostly, the quinolizidine compounds are formed via labile α -iminohydroperoxides by fragmentation and rearrangement. For some cases the described reaction is a preparative useful route to quinolizidine derivatives, since the starting imines are easily available.

Für die Autoxidation von Ketonen und Verbindungen mit analogen funktionellen Gruppen durch Sauerstoff sind zahlreiche Beispiele bekannt. Ausgehend von Untersuchungen von *Witkop* und Mitarb.²⁾ bearbeiteten wir die Autoxidation von cyclischen Iminen¹⁾. Primär entstehen dabei meist instabile α -Iminohydroperoxide, die Folgereaktionen wie Umlagerung und Reduktion eingehen. Durch Autoxidation von Octahydrochinolin **1** bildet sich ein isolierbares Hydroperoxid, das in wäßrigem Dioxan unter Eliminierung von Wasser in **2** bzw. das Gemisch der Strukturisomeren von **3** umgewandelt werden kann. Eine analoge Umlagerung ist auch für α -Hydroperoxy-

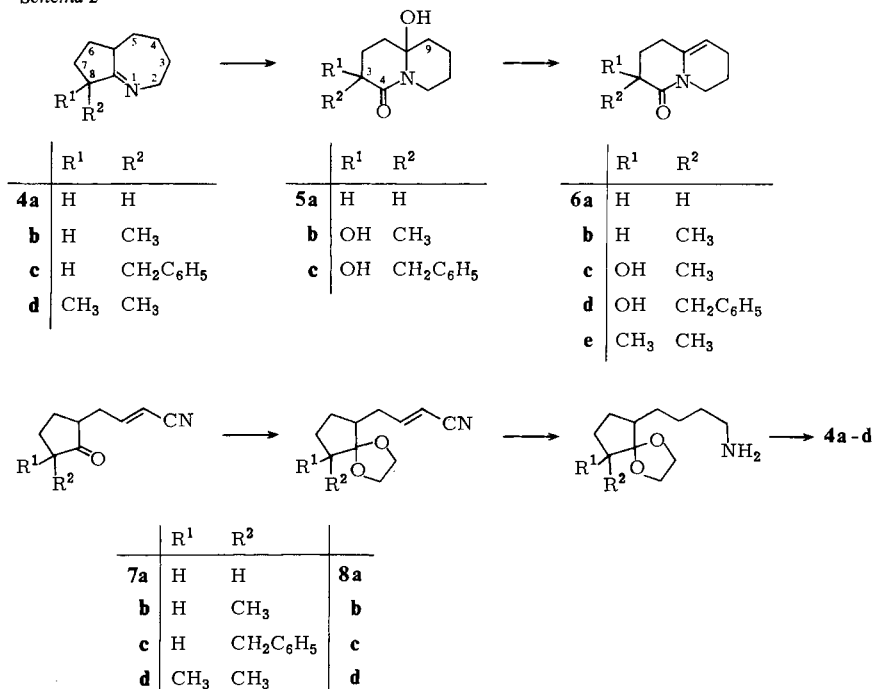
Schema 1



ketone^{3,4}) gefunden worden. Sie stellt vermutlich eine Fragmentierung eines durch Addition eines Nucleophils oder durch innermolekulare Bildung eines Aminodioxetans vorliegenden Zwischenproduktes dar. Das resultierende Ketolactam, das in einigen Fällen als stabile Verbindung isoliert werden kann¹⁾, cyclisiert spontan oder erst beim Erhitzen zu einer bicyclischen Verbindung wie z. B. 2.

Die Übertragung der für die Umwandlung von 1 zu 3 gegebenen Gerüstumlagerung auf entsprechend geeignete bicyclische Imine ermöglicht die Synthese von Chinolizidonderivaten, die zusätzlich das C-Atom 10 in einer höheren Oxidationsstufe enthalten, so daß prinzipiell eine Acyliminiumstruktur vorliegt. Solche Verbindungen sind aufgrund ihrer Reaktivität interessante Synthesewenigenprodukte. Die Darstellung nach bekannten Verfahren bereitet Schwierigkeiten, und die nachträgliche Oxidation des C-Atoms 10 im 4-Chinolizidon ist bisher nicht möglich (Schema 2).

Schema 2



Im folgenden wird unter diesem Gesichtspunkt über die Autoxidation von Iminen der Struktur **4a-d** und **18a, b** berichtet.

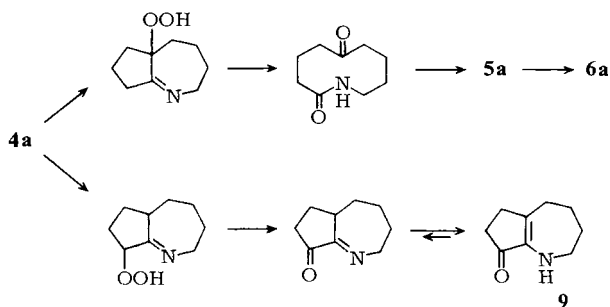
Die Synthese der Imine **4a-d** geht von den Cyclopentanonderivaten aus. Die daraus nach üblichen Methoden gewonnenen Enamine lassen sich mit 4-Bromcrotononitril zu den Nitrilen **7a-d** alkylieren. Über die Acetale **8a-d** liefert die Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel die Amine, die durch Spaltung mit wäßriger Säure und anschließende Alkalibehandlung zu den Iminen **4a-d** cyclisieren. Die oxidationsempfindlichen Imine werden in die Iminiumperchlorate übergeführt und können längere Zeit aufbewahrt werden. Für die folgenden Oxidationsversuche wurde jeweils die erforderliche Menge Imin direkt aus dem Perchlorat durch Alkali freigesetzt.

Die Autoxidation der Imine wurde durch Rühren einer Lösung in Essigsäuremethylester unter Sauerstoffatmosphäre während 4 h durchgeführt. In zwei Fällen wurde Toluol als Lösungsmittel verwendet. Anschließend blieb der Ansatz 12 h stehen. Dadurch waren bis auf die Autoxidation von **4d** die Hydroperoxy-Verbindungen zersetzt, so daß eine reduktive Aufarbeitung entfiel. Die Reaktionsprodukte wurden durch Säulenchromatographie von teilweise beträchtlichen Mengen an verharzten Produkten befreit und aufgetrennt, soweit sie nicht direkt kristallin anfielen. In keinem Fall konnte Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Die eigenen Untersuchungen der Autoxidation verschiedener Imine zeigten, daß sowohl der Substitutionsgrad als auch die Ringgröße die Reaktivität der α -Positionen bestimmen¹⁾. Dabei liegen bisher keine gesicherten Vorstellungen zur Oxidation von Iminen mit nichtsensibilisiertem Sauerstoff vor. Nach einem Vorschlag von *Hawkins*⁵⁾ wird die Autoxidation von Iminen als unkatysierte Radikalkettenreaktion formuliert. Die Regioselektivität des Angriffs eines Sauerstoffmoleküls steht danach im Zusammenhang mit der Imin-Enamin-Tautomerie. Die untersuchten Imine mit Ausnahme von **4d** können grundsätzlich zwei isomere Enamine bilden. Damit ist eine Oxidation eines „endocyclischen“ oder „exocyclischen“ α -ständigen Wasserstoffs möglich.

Das Imin **4a** liefert bei der Autoxidation neben verharzten Anteilen die Produkte **5a**, **6a** und **9**. Beide α -Positionen der Iminfunktion werden etwa gleichwertig oxidiert. Aus dem tertiären „endocyclischen“ Hydroperoxid entsteht durch Umlagerung **5a** und teilweise **6a** (Schema 3). Durch Erhitzen kann **5a** vollständig in **6a** umgewandelt werden. Aus dem IR-Spektrum und der Extinktion der UV-Absorption läßt sich die Position der Doppelbindung ableiten^{1,6)}. Vermutlich ist das Acylenamin **6a** das thermodynamisch stabilere Isomere. In Konkurrenz dazu kommt es zu einer Autoxidation des „exocyclischen“ C-Atoms. Es entsteht ein sekundäres Hydroperoxid, das offensichtlich vor einer Fragmentierung unter Ringöffnung schneller zu einem Keton isomerisiert. Dieses wird in der tautomeren Form eines α -Acylenamins **9** isoliert. Die Verbindung ist sehr empfindlich, so daß angenommen werden muß, daß schon während der Reaktion Verluste durch Polymerisation eintreten und deshalb der Anteil dieses Reaktionsweges durch den isolierten Anteil von **9** in Wirklichkeit höher einzuschätzen ist.

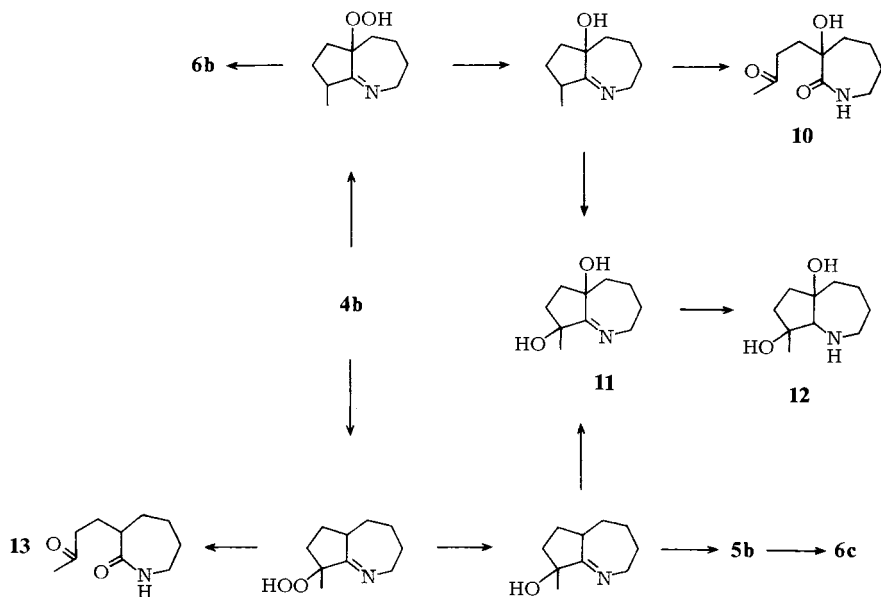
Schema 3



Das Imin **4b** enthält zwei tertiäre α -C-Atome und liefert bei der Autoxidation ein Gemisch der Verbindungen **5b**, **6c**, **10** und **11**. In allen gebildeten Verbindungen sind

beide α -ständigen Positionen oxidiert worden. In Schema 4 sind die Bildungswege formuliert, wobei aber hinzugefügt werden muß, daß für das Diol **11** weitere Bildungsmöglichkeiten bestehen. Die tertiären Carbinole können danach durch eine in Konkurrenz zur Umlagerung zu den Ketolactamen ablaufende intermolekulare Redoxreaktion, bei der Imin als Reduktionsmittel wirken kann, gebildet werden. Aus den Iminen entstehen dann direkt α -Hydroxyimine. Diese erfahren nun offenbar sehr rasch eine Autoxidation. Sie wurden weder hier noch bei den noch zu diskutierenden Derivaten isoliert. Das Diol **11** hat die Summenformel einer Hydroperoxy-Verbindung. Die Reduktion zum Amin **12** und u. a. das ^{13}C -NMR-Spektrum sichern jedoch die Konstitution. Danach kann **11** aus beiden isomeren α -Hydroxyiminen durch Oxidation mit einem Hydroperoxid oder durch Autoxidation und anschließende Reduktion entstehen. Die Oxidation des Imins **4b** in Gegenwart von Triphenylphosphan in Toluollösung wurde in der Absicht durchgeführt, Peroxystrukturen durch Reduktion zu den Alkoholen abzufangen. Die Auswertung zeigte jedoch, daß in vergleichbaren Anteilen **6b** und **13** entstanden. Dieser Befund kann als eine Bestätigung dafür angesehen werden, daß die Umlagerung zum Chinolizidingerüst über eine Fragmentierung abläuft, wie sie in Schema 1 formuliert wurde. Triphenylphosphan wirkt dabei als eine Base, welche die Umlagerung gegenüber Redoxreaktionen beschleunigt.

Schema 4

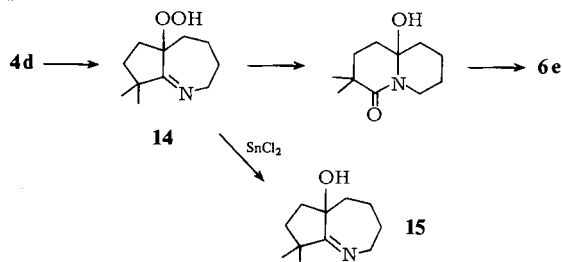


Die Autoxidation des Imins **4c** nimmt einen einheitlichen Verlauf und ergibt auch höhere Ausbeuten an Produkt mit Chinolizidinstruktur. Es entsteht das Cyclol **5c** als Gemisch der beiden Diastereomeren. Sie konnten säulenchromatographisch getrennt werden; eine konfigurative Zuordnung war nicht möglich. Durch Erhitzen entstand aus

beiden Stereoisomeren unter Wasserabspaltung das Acylenamin **6d**. Die Autoxidation ist gekennzeichnet durch einen Angriff in der „exocyclischen“ α -Position, gefolgt von der Reduktion entstandenen Hydroperoxids und der erneuten Oxidation in der verbleibenden „endocyclischen“ α -Position.

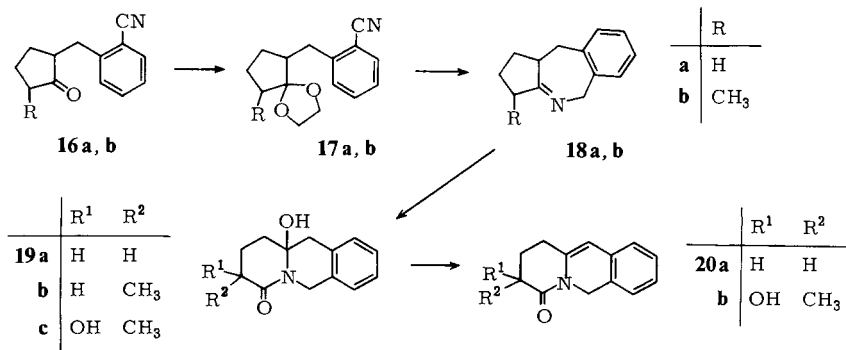
Das Imin **4d** enthält nur noch einen α -ständigen Wasserstoff. Die Oxidation führt ausschließlich zu einem stabilen Hydroperoxid **14**. Dieses lagert sich erst beim Erwärmen in wäßrigem Dioxan zum Chinolizidion **6e** um, während die Reduktion durch Zinn(II)-chlorid Hydroxy-imin **15** ergibt.

Schema 5



Die bisher beschriebenen Imine wurden ergänzt durch die Benzoderivate **18a** und **b**, deren Synthese Schema 6 folgt. Die Reduktion der Nitrilgruppe kann jetzt mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt werden, da die aromatische Struktur erhalten bleibt.

Schema 6



Die Oxidation von **18a** nimmt ebenfalls einen einheitlichen Verlauf. Die Chinolizidine **19a** und **20a** entstehen mit zusammen 80% Ausbeute. Durch Erhitzen wird **19a** vollständig in **20a** umgewandelt. Im Vergleich zu **4a** kann die ausgeprägte Regioselektivität möglicherweise auf eine spezielle Aktivierung der α -Position der Iminfunktion bei gleichzeitiger β -Position zum aromatischen Teil des Moleküls zurückgeführt werden. Einen solchen Zusammenhang könnte man auch bei der Autoxidation des Imins **4c** herstellen. Im Imin **18b** konkurriert offensichtlich die „exocyclische“ α -Position mit der nun höheren Substitution mit der in **18a** reaktivsten Position. Neben der Bildung

von **19b** ist die Entstehung der hydroxylierten Chinolizidone **19c** und **20b** entsprechend einer sukzessiven Oxidation in beiden α -Positionen die Hauptreaktion (vgl. Schema 4).

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Mettler-Schmelzpunktgerät F P 1, korrigiert. – IR: Beckman IR 9, CCl_4 , wenn nicht anders angegeben. – $^1\text{H-NMR}$: Varian HA 100, Bruker WH 270; $^{13}\text{C-NMR}$: Varian CFT 20; Lösungsmittel CDCl_3 , wenn nicht anders angegeben; TMS als innerer Standard. – MS: Varian CH 7 und MAT 711, genaue Bestimmungen einzelner Molekülmassen mit dem Datensystem MAT 711/SS 100. – Die bei Hochvakuumdestillation angegebenen Siedebereiche sind Luftbadtemperaturen. – Chromatographie: Kieselgel Merck 0.15 – 0.3 mm. – Die Analysen verdanken wir Frau Dr. U. Faass.

Darstellung der Nitrile 7 und 16: Äquivalente Mengen Enamin, das aus dem Keton durch Erhitzen unter Rückfluß mit einem dreifachen Überschuß an Piperidin in Benzol erhalten wurde, und 4-Bromcrotononitril wurden in absol. Acetonitril unter Stickstoff 13 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 100 ml 2 N HCl 1 h zum Sieden erhitzt. Das Produkt wurde mit Ether ausgeschüttelt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand destilliert.

4-(2-Oxocyclopentyl)-2-butennitril (**7a**): Ausb. 45%, Sdp. 80–100°C/10⁻² Torr. – IR: 2220, 1740, 1635 cm⁻¹.

4-(3-Methyl-2-oxocyclopentyl)-2-butennitril (**7b**): Ausb. 46%, Sdp. 100–110°C/10⁻² Torr. – IR: 2220, 1740, 1640 cm⁻¹.

4-[2-Oxo-3-(phenylmethyl)cyclopentyl]-2-butennitril (**7c**): Ausb. 19%, Sdp. 110–130°C/10⁻² Torr. – IR: 2230, 1740, 1640 cm⁻¹.

4-(3,3-Dimethyl-2-oxocyclopentyl)-2-butennitril (**7d**): Ausb. 45%, Sdp. 110–120°C/10⁻² Torr. – IR: 2230, 1740, 1640 cm⁻¹.

2-[(2-Oxocyclopentyl)methyl]benzonitril (**16a**): Ausb. 41%, Sdp. 115°C/10⁻² Torr. – IR: 2230, 1740, 1600 cm⁻¹.

2-[(3-Methyl-2-oxocyclopentyl)methyl]benzonitril (**16b**): Ausb. 42%, Sdp. 100°C/10⁻² Torr. – IR: 2220, 1740, 1600 cm⁻¹.

Darstellung der Acetale 8 und 17: 13.8 g Keton **7** bzw. **16** wurden in 200 ml Benzol mit 7.0 g Ethylenglycol und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure 12 h am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Nach Neutralwaschen der Benzollösung mit wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Entfernen des Lösungsmittels blieb ein öliges Produkt zurück, das destilliert wurde.

4-(Spiro[cyclopentan-1,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl)-2-butennitril (**8a**): Ausb. 16.5 g (92%) Öl, Sdp. 110°C/10⁻² Torr.

4-[5-Methylspiro[cyclopentan-1,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl]-2-butennitril (**8b**): Ausb. 16.1 g (92%) Öl, Sdp. 110–120°C/10⁻² Torr.

4-[5-(Phenylmethyl)spiro[cyclopentan-1,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl]-2-butennitril (**8c**): Ausb. 14.1 g (86%) Öl, Sdp. 150°C/10⁻² Torr.

4-[5,5-Dimethylspiro[cyclopentan-1,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl]-2-butennitril (**8d**): Ausb. 14.3 g (83%) Öl, Sdp. 95–100°C/10⁻² Torr.

2-[(Spiro[cyclopentan-1,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl)methyl]benzonnitril (**17a**): Ausb. 14.5 g (86%) Öl, Sdp. 135°C/10⁻² Torr.

2-[(5-Methylspiro[cyclopentan-1,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl)methyl]benzonnitril (**17b**): Ausb. 14.2 g (85%) Öl, Sdp. 120°C/10⁻² Torr.

Darstellung der Imine 4a – d: 16.2 g Acetal **8a – d** wurden in 200 ml Ethanol und 20 ml konz. Ammoniak mit Raney-Nickel 6 h bei 105 – 110°C und 60 at im Autoklaven hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung eingeengt, zu Eis/konz. Salzsäure gegeben und 2 h stehengelassen. Das Hydrolyseprodukt wurde unter Kühlung mit 2 N NaOH deutlich alkalisch eingestellt, 15 min stehengelassen und mit Petrolether ausgeschüttelt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde destilliert.

2,3,4,5,5a,6,7,8-Octahydrocyclopent[b]azepin (**4a**): Ausb. 7.8 g (68%) Öl, Sdp. 86 – 90°C/14 Torr. – IR: 1680 cm⁻¹.

Perchlorat: Schmp. 167°C (aus Ethanol/Ether).

C₉H₁₆ClNO₄ (237.7) Ber. C 45.68 H 6.76 N 5.87 Gef. C 45.71 H 7.98 N 5.88

2,3,4,5,5a,6,7,8-Octahydro-8-methylcyclopent[b]azepin (**4b**): Ausb. 6.4 g (54%) Öl, Sdp. 91 – 93°C/14 Torr. – IR: 1680 cm⁻¹.

Perchlorat: Schmp. 221°C (aus Ethanol).

C₁₀H₁₈ClNO₄ (251.7) Ber. C 47.71 H 7.21 N 5.57 Gef. C 48.72 H 7.32 N 5.64

2,3,4,5,5a,6,7,8-Octahydro-8-(phenylmethyl)cyclopent[b]azepin (**4c**): Ausb. 8.3 g (64%) Öl, Sdp. 115 – 120°C/10⁻¹ Torr. – IR: 1680 cm⁻¹.

Perchlorat: Schmp. 188°C (aus Ethanol/Ether).

C₁₆H₂₂ClNO₄ (313.7) Ber. C 58.62 H 6.76 N 4.27 Gef. C 58.55 H 6.74 N 4.18

2,3,4,5,5a,6,7,8-Octahydro-8,8-dimethylcyclopent[b]azepin (**4d**): Ausb. 7.1 g (59%) Öl, Sdp. 140°C/14 Torr. – IR: 1640 cm⁻¹.

Perchlorat: Schmp. 314°C (aus Ethanol).

C₁₁H₂₀ClNO₄ (265.7) Ber. C 49.71 H 7.59 N 5.27 Gef. C 49.39 H 7.81 N 5.08

Darstellung der Imine 18a, b: 11.3 g **17a, b** in 150 ml absol. Tetrahydrofuran wurden langsam zu 3.0 g Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. Tetrahydrofuran gegeben. Es wurde 5 h zum Sieden erhitzt, dann das Lösungsmittel abdestilliert und absol. Ether zugegeben. Unter Kühlung wurde das überschüssige Reduktionsmittel mit Wasser zerstört. Die vom Rückstand dekantierte Etherlösung wurde mit 200 ml 2 N HCl ausgeschüttelt, und die vereinigten wäßrigen Phasen wurden 12 h stehengelassen. Unter Kühlung versetzte man mit konz. Natronlauge und schüttelte das freie Imin mit Ether aus. Dieses wurde nach Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert.

1,2,3,5,10,10a-Hexahydrocyclopenta[c][2]benzazepin (**18a**): Ausb. 5.8 g (66%) Öl, Sdp. 100 – 110°C/10⁻² Torr. – IR: 1680 cm⁻¹.

Perchlorat: Schmp. 140°C (aus Ethanol).

C₁₃H₁₆ClNO₄ (285.7) Ber. C 54.64 H 4.90 N 5.64 Gef. C 54.63 H 4.93 N 5.73

1,2,3,5,10,10a-Hexahydro-3-methylcyclopenta[c][2]benzazepin (**18b**): Ausb. 5.7 g (65%) Öl, Sdp. 100 – 110°C/10⁻² Torr. – IR: 1680 cm⁻¹.

Perchlorat: Schmp. 134°C (aus Ethanol).

C₁₄H₁₈ClNO₄ (299.7) Ber. C 56.09 H 6.05 N 4.67 Gef. C 56.20 H 5.98 N 4.67

Oxidation der Imine

Oxidation von 4a: 1.0 g **4a**, hergestellt aus dem Perchlorat durch Versetzen mit wäßriger Natronlauge und Destillation, wurde in 15 ml Essigsäure-methylester 4 h bei Raumtemp. kräftig in Sauerstoffatmosphäre gerührt. Anschließend ließ man noch 12 h stehen. Der eingeeengte Ansatz wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform und zunehmendem Methanol-Anteil von 0.5–3% ließen sich nacheinander folgende Substanzen eluieren:

2,3,4,5,6,7-Hexahydrocyclopent[b]azepin-8(1H)-on (9): 30 mg (3%) Öl, Sdp. 86–90°C/14 Torr. – IR: 1705, 1650 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 4.05 m (1H), 3.0 m (2H), 2.4 m (6H), 1.7 m (4H). – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 285 nm (3.83). – MS: M⁺ m/e = 151.0989 (ber. für C₉H₁₃NO 151.0997).

1,2,3,6,7,8-Hexahydro-4H-chinolizin-4-on (6a): 30 mg (3%) Öl, Sdp. 60°C/10⁻² Torr. – IR: 1675, 1640 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 231 nm (4.14). – ¹H-NMR: δ = 4.18 m (1H), 3.22 m (2H). – ¹³C-NMR: δ = 168.2 s; 135.5 d; 103.6 s. – MS: M⁺ m/e = 151.0998 (ber. für C₉H₁₃NO 151.0997).

C₉H₁₃NO (151.2) Ber. C 71.48 H 8.66 N 9.26 Gef. C 71.10 H 8.31 N 9.07

1,2,3,6,7,8,9,9a-Octahydro-9a-hydroxy-4H-chinolizin-4-on (5a): 148 mg (13%) Kristalle, Schmp. 124°C (aus Ether/Aceton). – IR (KBr): 1610 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 3.97 dm (1H), 3.36 s (OH), 2.42 td (1H).

C₉H₁₅NO₂ (169.2) Ber. C 63.87 H 8.93 N 8.23 Gef. C 63.74 H 9.16 N 8.04

Durch Erhitzen in Chloroform oder durch Destillation wird **5a** vollständig in **6a** umgewandelt.

Oxidation von 4b: 1.0 g **4b** wurde wie bei **4a** oxidiert. Nach Filtrieren erhielt man 100 mg (27%) Kristalle, Schmp. 162°C (aus Essigsäure-ethylester), von *2,3,4,5,5a,6,7,8-Octahydro-8-methylcyclopent[b]azepin-5a,8-diol (11)*. – IR (KBr): 1690 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₄]Methanol): δ = 3.89 m (1H), 3.72 m (1H), 1.32 s (3H). – MS (EI): m/e = 183 (M⁺). – ¹³C-NMR: δ = 186.4 s, 79.4 s, 78.5 s, 50.6 t, 26.5 q.

C₁₀H₁₇NO₂ (183.3) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.42 H 9.32 N 7.64

Durch katalytische Hydrierung in Ethanol mit Platin(IV)-oxid als Katalysator wurde *Decahydro-8-methylcyclopent[b]azepin-5a,8-diol (12)* erhalten, Kristalle, Schmp. 167°C (aus Methanol). – MS (CI): m/e = 185 (M⁺).

C₁₀H₁₉NO₂ (185.3) Ber. C 64.83 H 10.33 N 7.56 Gef. C 64.91 H 10.69 N 7.24

Das Filtrat des Oxidationsansatzes wurde eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform und Methanol-Anteil von 0.5–3% ließen sich nacheinander folgende Substanzen eluieren:

1,2,3,6,7,8-Hexahydro-3-hydroxy-3-methyl-4H-chinolizin-4-on (6c): 72 mg (6%) Kristalle, Schmp. 84°C (aus Ether). – IR: 1670, 1650 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 235 nm (4.05). – ¹H-NMR: δ = 4.78 m (1H), 3.69 m (2H), 1.43 s (3H).

C₁₀H₁₅NO₂ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.72 Gef. C 65.97 H 8.44 N 7.51

1,3,4,5,6,7-Hexahydro-3-hydroxy-3-(3-oxobutyl)-2H-azepin-2-on (10): 158 mg (12%) Öl, Sdp. 100°C/10⁻³ Torr. – IR: 3410, 1715, 1650 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 4.61 s (OH), 3.26 m (2H), 2.15 s (3H). – MS (EI): M – 18⁺ m/e = 181.1099 (ber. für C₁₀H₁₅NO₂ 181.1102); MS (CI): m/e = 200 (M + H)⁺.

1,2,3,6,7,8,9,9a-Octahydro-3,9a-dihydroxy-3-methyl-4H-chinolizin-4-on (5b): 178 mg (14%) Kristalle, Schmp. 182°C (aus Aceton/Ether). – IR (KBr): 1630 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₄]-Methanol): δ = 4.21 dm (1H), 2.95 dt (1H), 1.36 s (3H).

C₁₀H₁₇NO₃ (199.3) Ber. C 60.27 H 8.60 N 7.03 Gef. C 59.94 H 8.63 N 7.05

Oxidation von 4b in Gegenwart von PPh₃: 1.0 g **4b** wurde mit 1.7 g Triphenylphosphan in 10 ml Toluol unter Sauerstoff 24 h gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde destilliert und das Destillat an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/0.5% Methanol wurden nacheinander eluiert:

1,2,3,6,7,8-Hexahydro-3-methyl-4H-chinolizin-4-on (6b): 160 mg (15%) Öl, Sdp. 60–80°C/10⁻² Torr. – IR: 1675, 1645 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 235 nm (4.14). – ¹H-NMR: δ = 4.68 m (1H), 3.71 t (2H), 2.50 t (2H), 1.21 d (3H).

C₁₀H₁₅NO (165.2) Ber. C 72.69 H 9.15 N 8.48 Gef. C 72.40 H 8.99 N 8.51

1,3,4,5,6,7-Hexahydro-3-(3-oxobutyl)-2H-azepin-2-on (13): 224 mg (19%) Kristalle, Schmp. 91.3°C (aus Ether). – IR: 1705, 1655 cm⁻¹. – MS: *m/e* = 183 (M⁺), 140 (M – COCH₃). – ¹H-NMR: δ = 5.95 m (NH), 3.23 m (2H), 2.14 s (3H). – ¹³C-NMR: δ = 208.8 s, 179.2 s, 43.1 d, 42.1 t, 41.9 t, 29.8 q.

C₁₀H₁₇N₂O (183.3) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.66 H 9.21 N 7.79

Oxidation von 4c: 1.0 g **4c** wurde wie bei **4a** oxidiert. Dabei erhielt man 300 mg (26%) Kristalle eines 3:2-Gemischs der beiden Diastereomeren von **5c**. Deren Trennung gelang durch präparative Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit Chloroform und 0.5% Methanol.

1,2,3,6,7,8,9,9a-Octahydro-3,9a-dihydroxy-3-(phenylmethyl)-4H-chinolizin-4-on (5c¹): Schmp. 143°C (aus Aceton/Ether). – IR (KBr): 1630, 1615 cm⁻¹. – MS (CI): *m/e* = 276 (M + H)⁺. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 4.37 dm (*J* = 13 Hz, 1H), 3.05 dt (*J* = 13; 13; 3 Hz, 1H), 2.99 s (2H).

C₁₆H₂₁NO₃ (175.4) Ber. C 69.79 H 7.68 N 5.08 **5c¹**: Gef. C 69.83 H 8.09 N 5.03
5c²: Gef. C 69.80 H 8.08 N 4.53

1,2,3,6,7,8,9,9a-Octahydro-3,9a-dihydroxy-3-(phenylmethyl)-4H-chinolizin-4-on (5c²): Schmp. 156°C (aus Aceton/Ether). – IR (KBr): 1630, 1620 cm⁻¹. – MS (CI): *m/e* = 276 (M + H)⁺. – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 4.21 dm (*J* = 13 Hz, 1H), 2.99 d (*J* = 14 Hz, 1H), 2.96 dt (*J* = 13; 13; 3 Hz, 1H), 2.87 d (*J* = 14 Hz, 1H).

Beide Isomeren bilden bei der Destillation vollständig *1,2,3,6,7,8-Hexahydro-3-hydroxy-3-(phenylmethyl)-4H-chinolizin-4-on (6d)*, Sdp. 90°C/10⁻³ Torr, Schmp. 136°C (aus Ether). – IR: 1675, 1650 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 240 nm (4.06). – ¹H-NMR: δ = 4.8 m (1H), 3.9 ddd (*J* = 13; 7; 4 Hz, 1H), 3.56 ddd (*J* = 13; 10; 4 Hz, 1H), 3.99 m (2H), 3.51 s (OH), 2.52 m (2H), 2.07 m (2H).

C₁₆H₁₉NO₂ (257.4) Ber. C 74.68 H 7.44 N 5.44 Gef. C 74.70 H 7.59 N 5.29

Oxidation von 4d: 1.0 g **4d**, hergestellt aus dem Perchlorat durch Versetzen mit wäßriger Natronlauge, Extrahieren mit Ether und Destillation, wurde in 10 ml absol. Toluol 24 h in Sauerstoffatmosphäre gerührt. Es kristallisierten 330 mg (28%) *1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-8a-hydroperoxy-3,3-dimethylcyclopent[b]azepin (14)* aus, Schmp. 100°C, Subl.-P. 120°C/10⁻² Torr. – IR (KBr): 1690 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 3.79 m (OH), 2.34 m (2H), 1.12 s (3H), 1.08 s (3H).

C₁₁H₁₉NO₂ (197.3) Ber. C 66.97 H 9.70 N 7.10 Gef. C 66.82 H 9.82 N 7.01

100 mg **14** wurden in 5 ml Dioxan/Wasser (50:50) 12 h stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieb ein Rückstand, der destilliert wurde: 65 mg (72%) Öl, *1,2,3,6,7,8-Hexahydro-3,3-dimethyl-4H-chinolizin-4-on (6e)*, Sdp. 60–80°C/10⁻² Torr. – IR: 1680, 1650 cm⁻¹. –

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.68$ t (1H), 3.7 m (2H), 2.47 m (2H), 2.04 m (2H), 1.78 m (2H), 1.68 m (2H), 1.23 s (6H). – UV (Ether): λ_{max} (lg ϵ) = 236 nm (4.14).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ (179.3) Ber. C 73.70 H 9.56 N 7.81 Gef. C 72.84 H 9.29 N 7.43

100 mg **14** in 5 ml Essigsäure-ethylester wurden mit 10 ml gesättigter Natriumstannit-Lösung 1 h gerührt. Es wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 63 mg (69%) *1,2,3,5,6,7,8,8a-Octahydro-3,3-dimethylcyclopent[b]azepin-8a-ol* (**15**), Schmp. 133 °C (Ether). – IR: 1680 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.83$ m (2H), 0.93 s (3H), 0.83 s (3H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ (181.3) Ber. C 72.88 H 10.56 N 7.72 Gef. C 72.19 H 10.67 N 8.03

Oxidation von 18a: 1.0 g **18a** wurde wie bei **4a** oxidiert. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde durch Eluierung mit Chloroform und Methanol-Anteilen von 0.5–3% an Kieselgel chromatographiert. Nacheinander erhielt man folgende Reaktionsprodukte:

1,2,3,6-Tetrahydro-4H-benzo[g]chinolizin-4-on (**20a**): 258 mg (24%) Kristalle, Schmp. 72 °C (aus Ether). – IR: 1675, 1640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.52$ s (1H), 4.95 s (1H). – UV (Ether): λ_{max} (lg ϵ) = 303, 227 nm (4.10, 4.23).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}$ (199.3) Ber. C 78.10 H 6.58 N 7.03 Gef. C 78.17 H 6.57 N 6.87

1,2,3,6,11,11a-Hexahydro-11a-hydroxy-4H-benzo[g]chinolizin-4-on (**19a**): 659 mg (56%) Kristalle, Schmp. 93 °C (aus Aceton/Ether). – IR (KBr): 1640 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.99$ d ($J = 17$ Hz, 1H), 4.4 d ($J = 17$ Hz, 1H), 3.02 dd (2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.88 H 6.99 N 6.46

Wird **19a** in Chloroform 1 h zum Sieden erhitzt, wandelt es sich vollständig in **20a** um.

Oxidation von 18b: 1.0 g **18b** wurde wie bei **4a** oxidiert. Nach 1.5 h bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der abfiltriert wurde und 400 mg (32%) *1,2,3,6,11,11a-Hexahydro-3,11a-dihydroxy-3-methyl-4H-benzo[g]chinolizin-4-on* (**19c**) ergab: Schmp. 145 °C (aus Aceton/Ether). – IR (KBr): 1630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (D_6 Aceton): $\delta = 5.13$ d ($J = 17$ Hz, 1H), 4.35 d ($J = 17$ Hz, 1H), 3.23 d ($J = 16$ Hz, 1H), 2.91 d ($J = 16$ Hz, 1H), 1.46 s (3H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.3) Ber. C 67.99 H 6.92 N 5.66 Gef. C 67.99 H 6.94 N 5.80

Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der ölige Rückstand an Kieselgel mit Chloroform und 0.5–3% Methanol-Anteil chromatographiert. Nacheinander wurden folgende Produkte eluiert:

1,2,3,6,11,11a-Hexahydro-11a-hydroxy-3-methyl-4H-benzo[g]chinolizin-4-on (**19b**): 110 mg (10%) einer zersetzbaren öligen Substanz. – IR: 1650, 1630 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.05$ d ($J = 17$ Hz, 1H), 4.36 d ($J = 17$ Hz, 1H), 3.02 dd (2H), 1.23 d (3H). – MS: $\text{M}^+ m/e = 231.1263$ (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 231.1259).

1,2,3,6-Tetrahydro-3-hydroxy-3-methyl-4H-benzo[g]chinolizin-4-on (**20b**): 200 mg (17%) Kristalle, Schmp. 142 °C (aus Aceton/Ether). – IR (KBr): 1675, 1630 cm^{-1} . – UV (Ether): λ_{max} (lg ϵ) = 302, 226 nm (4.15, 4.26). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.62$ s (1H), 4.93 dd (2H), 1.43 s (3H). – MS: $\text{M}^+ m/e = 229.1115$ (ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 229.1102).

¹ I. Mittel.: D. Schumann, A. Naumann und K. P. Wirtz, Chem. Ber. **112**, 734 (1979).

² L. A. Cohen und B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6595 (1955).

³ F. D. Bordwell, R. G. Scamehorn und A. C. Knipe, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2172 (1970).

⁴ R. Schöllner und W. Treibs, Chem. Ber. **94**, 2978 (1961).

⁵ E. G. E. Hawkins, J. Chem. Soc. C **1971**, 160.

⁶ F. Bohlmann und D. Schumann, Tetrahedron Lett. **1965**, 2433.