

## 11. Modellversuche in der Histrionicotoxinreihe Synthese des ( $\pm$ )-*cis*-1-Azaspiro[5.5]undecan-8-ols

von Edda Gössinger<sup>1)</sup>, René Imhof und Hansuli Wehrli

Laboratorium für organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule 8006 Zürich  
und

Laboratory of Chemistry, NIAMDD, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

(18. XI. 74)

*Summary.* As a first step toward total synthesis of histrionicotoxin and its congeners, the preparation of ( $\pm$ )-*cis*-Azaspiro[5.5]undecan-8-ol (**11**) is described.

Im Rahmen von Versuchen zur stereospezifischen Synthese von Perhydrohistrionicotoxin (**1**) [1] beschreiben wir in der vorliegenden Mitteilung einen Zugang zur Titelverbindung (**11**). Dabei stellt sich als Hauptproblem die Frage einer stereospezifischen Einführung der Hydroxylgruppe an C(8) im carboxyclischen Ring von **11**. Um im entscheidenden Reaktionsschritt der Synthese von **11** der obigen Forderung zu entsprechen, schien es uns von Interesse, das allgemeine Konzept der intramolekularen 1,3-dipolaren Addition eines Nitrons an eine Doppelbindung auf seine diesbezügliche Anwendbarkeit zu überprüfen (vgl. **7**  $\rightarrow$  **10**).

Die Orientierungsrichtungen derartiger Cycloadditionen können aufgrund eines grossen Datenmaterials (siehe vor allem *Huisgen et al.* [2] und in neuerer Zeit auch mit Hilfe der MO-Störungsrechnung [3] vorausgesagt werden. Offengeblieben ist bisher die Grösse des Einflusses von sterischen Faktoren. *Huisgen* [3c] und *Houk* [3e] haben in systematischen Versuchen die Auswirkung der sterischen Hinderung aufzuzeigen versucht. Dabei kommt *Houk* [3e] zu dem Ergebnis, dass der sterische Einfluss gegenüber dem elektronischen vernachlässigbar klein ist.

Bei intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen macht sich (entsprechend dem wesentlich geringeren  $\Delta S^\ddagger$ ) der sterische Einfluss entscheidend bemerkbar. So liefern intermolekulare Additionen von Nitronen an nichtaktivierte endständige Doppelbindungen entsprechend der MO-Störungsrechnung, die in der 5-Stellung substituierten Isoxazolidine. Dagegen werden bei den entsprechenden intramolekularen Anlagerungen ausschliesslich [4] bzw. zum überwiegenden Teil [5] die 4-alkylsubstituierten Isoxazolidine erhalten.

Unter Vorwegnahme der Resultate ist die vorliegende Arbeit als weiteres Beispiel für die bevorzugte Bildung des in 4-Stellung alkylierten Isoxazolidins zu betrachten (vgl. **7**  $\rightarrow$  **9**). Doch zeigen die gleichfalls vorweggenommenen Resultate der thermischen Behandlung dieses Primärproduktes, dass dessen Bildung kinetisch bedingt ist, und dass unter Gleichgewichtsbedingungen trotz der grösseren sterischen Hinderung im Übergangszustand (z.B. zwischen einem endständigen Vinylproton

<sup>1)</sup> Gegenwärtige Adresse: National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20014, USA.

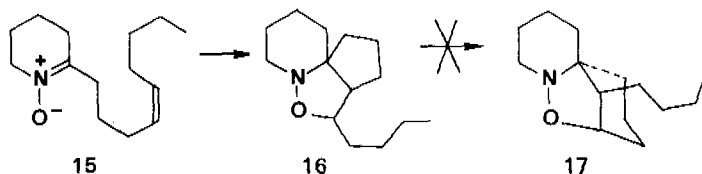
und dem axialen H an C(11) des 1-Azaspiro[5.5]undecan-Gerüsts, überwiegend das 4-alkylsubstituierte Isoxazolidin **10** gebildet wird<sup>2)</sup>.

Als Ausgangsmaterial unserer Synthese diente N-Hydroxypiperidin (**2**). Durch Oxydation von **2** erhält man Oligomergemische von Piperidin-N-oxid (vgl. **3**)<sup>3)</sup>.

Diese liessen sich in absolutem Äther in guter Ausbeute (mit dem Dimeren in nahezu quantitativer Ausbeute) mit  $\Delta^1$ -Pentenyl-5-magnesiumbromid (**4**) zu 1-Hydroxy-2-(4-penten-1-yl)piperidin (**5**) umsetzen, dessen spektroskopische Daten mit der angenommenen Struktur im Einklang stehen: So zeigt das Protonenresonanzspektrum ein mit D<sub>2</sub>O austauschbares Proton bei  $\delta = 7,6$  ppm, das dem Hydroxylwasserstoff entspricht. Die Olefinprotonen von **5**, die Teil eines  $ABMX_2$ -Systems sind, geben Anlass zu Signalen bei  $\delta = 5,02, 5,08$  und  $5,9$  ppm. Dabei ist das 12-Liniensignal bei  $\delta = 5,9$  ppm mit den Kopplungskonstanten  $J_{AM} = 17$  Hz,  $J_{BM} = 10$  Hz und  $J_{MX_2} = 6$  Hz dem CH(4') zuzuordnen. Bei  $\delta = 5,02$  bzw.  $5,08$  ppm sind die beiden endständigen Vinylprotonen mit  $J_{AM} = 17$  Hz,  $J_{BM} = 10$  Hz,  $J_{AB} = 2,3$  Hz,  $J_{BX} = -1,5$  Hz und  $J_{AX} = -1,2$  Hz als Kopplungskonstanten zu lokalisieren. Weiterhin dürfte das Signal bei  $\delta = 3,35$  ppm mit einer geminalen Kopplung von 12 Hz dem äquatorialen CH(6) entsprechen. Die Signale der übrigen Protonen von **5** erscheinen weitgehend unaufgelöst im Bereiche von 1,3–3,0 ppm. Das Massenspektrum der Verbindung **5** zeigt den Molekularpik  $M^+ = 169$  und einen Basispik von 100, was der Abspaltung der Seitenkette entspricht. Im IR.-Spektrum von **5** erkennt man u. a. bei  $3200\text{ cm}^{-1}$  die OH-Schwingung, bei  $3080\text{ cm}^{-1}$  die für endständige Olefinprotonen typische Absorption, bei  $938$  und  $908\text{ cm}^{-1}$  NO-Schwingungen und bei  $655\text{ cm}^{-1}$  die Absorption der endständigen Doppelbindung.

Das Hydroxylamin **5** wurde anschliessend mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform zu einem Gemisch der beiden Nitronen **6** und **7** oxydiert<sup>4)</sup>. Das Verhältnis von Aldo- (**6**) zu Ketonitron (**7**) liegt bei 1:9, was durch Umsetzung des Gemisches mit Methylmagnesiumbromid und anschliessende NMR.-Analyse der Methylregion belegt werden konnte. Auf eine Auftrennung und damit auch auf die spektroskopische Charakterisierung des Gemisches der Nitronen **6** und **7** musste in der Folge verzichtet werden, da schon bei Zimmertemperatur langsam ablaufende Cyclisierungsreaktionen festgestellt werden konnten. Eine rasche und vollständige Umsetzung des Nitrongemisches zu den weit stabileren Produkten der 1,3-dipolaren Addition des

<sup>2)</sup> Bei Cyclisierungsversuchen mit einem Piperidin-N-oxid mit *cis*-alkylsubstituierter Doppelbindung in der Seitenkette (vgl. **15**), bei dem der dirigierende Einfluss – bei gleichzeitig verstärkter sterischer Hinderung – wegfällt, entsteht ausschliesslich die Verbindung **16**, die sich thermisch bisher nicht in **17** überführen liess (unveröffentlichte eigene Versuche).



<sup>3)</sup> Oxydation von **2** mit  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  nach *Thesing et al.* [6] führt zum Dimeren von **3** ( $n = 2$ ). Die von uns verwendete Oxydationsvariante (gelbes Quecksilberoxid in Chloroform) bot bezüglich Aufarbeitung weniger Schwierigkeiten, lieferte aber höhere Oligomere ( $n > 2$ ).

<sup>4)</sup> Dagegen haben *Thesing et al.* [7] durch  $\text{HgO}$ -Oxydation von 1-Hydroxy-2-phenylpiperidin ausschliesslich das Dimere des 2-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydropyridin-N-oxids erhalten.

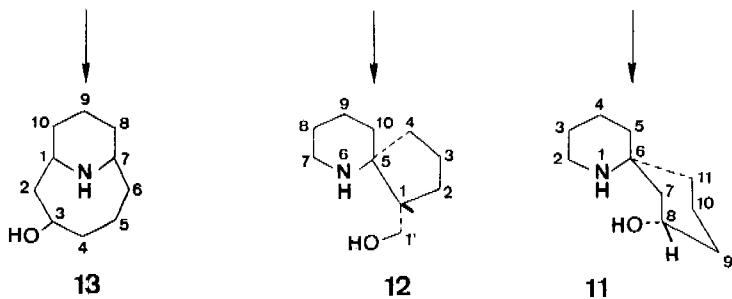
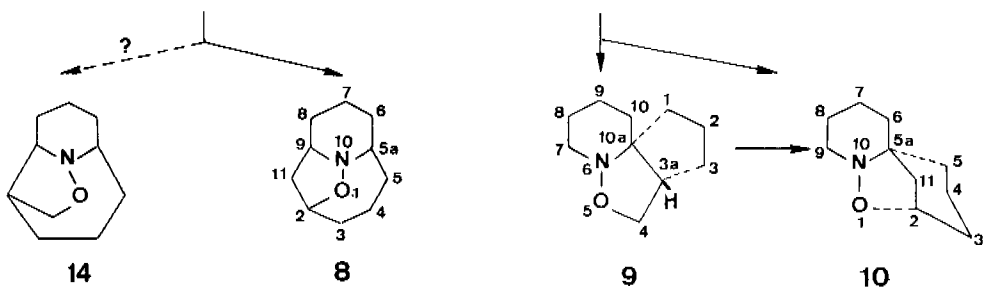
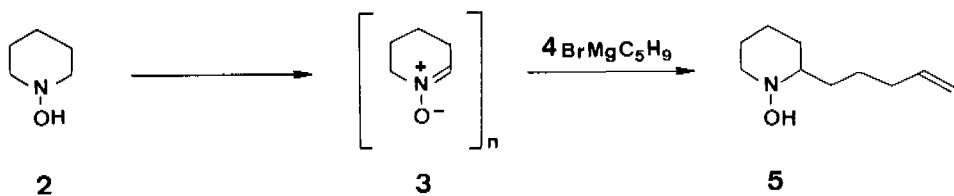
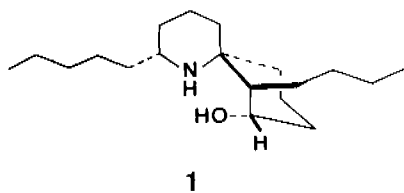
jeweiligen Nitrons an die endständige Doppelbindung der Seitenkette gelang durch dreistündiges Kochen in Toluol unter  $N_2$ -Atmosphäre. Das dabei erhaltene Rohgemisch wurde chromatographisch aufgetrennt und lieferte 64% ( $\pm$ )-(3a  $R^*$ , 10a  $R^*$ )-Octahydro-1*H*-cyclopent[3,4]isoxazolo[2,3-*a*]pyridin (**9**), 1,2% ( $\pm$ )-2,5a-Methano-*cis*-octahydro-5a*H*-pyrido[1,2-*b*] [1,2]oxazepin (**10**) sowie 8% 2,9-Methano-octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*b*] [1,2]oxazepin (**8**)<sup>5)</sup>. Die Strukturen der drei Cycloadditionsprodukte **8**, **9** und **10** ergaben sich aus deren spektroskopischen Daten, aus den Ergebnissen der anschliessend zu besprechenden Hydrogenolysereaktionen (vgl. **8**  $\rightarrow$  **13**, **9**  $\rightarrow$  **12** und **10**  $\rightarrow$  **11**) sowie nicht zuletzt auch aus der Tatsache der thermischen Überführbarkeit des Hauptproduktes **9** in das erwünschte Isoxazolidin **10**.

Bereits aufgrund der mengenmässigen Zusammensetzung des eingesetzten Nitrongemisches (vgl. **6**:**7** wie 1:9) ist es *a priori* plausibel, dem in 8% Ausbeute anfallenden Cyclisierungsprodukt (vgl. **8**) eine der beiden Strukturen **8** oder **14** zuzuordnen. Das Protonenresonanzspektrum dieser Verbindung (vgl. **8**) mit Signalen bei  $\delta = 4,65$  ppm (6-Liniensignal mit  $J_{2,11} = 10$  Hz und  $J_{2,11} = J_{2,3} = 7$  Hz) für CH(2), bei  $\delta = 3,3\text{--}3,6$  ppm (unaufgelöstes breites Multiplett) für die zum Stickstoff  $\alpha$ -ständigen Protonen und bei  $\delta = 2,4$  ppm (8-Liniensignal mit dem Kopplungskonstanten  $J_{2,11} = 10$  Hz,  $J_{9,11} = 8$  Hz,  $J_{11,11} = 12$  Hz; bei Einstrahlung mit der Frequenz von CH(2) fällt die Kopplung  $J_{2,11}$  erwartungsgemäss weg) für eines der beiden H-C(11) Protonen, weist auf eine Isoxazolidinstruktur hin. Die erwähnten Kopplungskonstanten und chemischen Verschiebungen schalten für **8** neben den Strukturvarianten **9** und **10** auch die bereits erwähnte, an sich durchaus denkbare Struktur **14**<sup>6)</sup> aus. Das Massenspektrum von **8** mit dem Molekularpik  $M^+ = 167$  und dem Basispik 100, das in seinem Fragmentierungsverhalten sehr stark dem der Verbindung **9** gleicht, sowie das bandenarme IR.-Spektrum stehen ebenfalls mit der angenommenen Struktur im Einklang. Zur weiteren Charakterisierung wurde **8** hydrogenolytisch gespalten, wobei unter Aufnahme von einem Äquivalenten Wasserstoff ohne Verlust einer C-Einheit der Aminoalkohol **13** entstand, dessen spektroskopische Daten mit der erwarteten Struktur übereinstimmen: Protonenresonanzspektrum:  $\delta = 4,22$  ppm (10-Liniensignal;  $W_{1/2} = 18$  Hz), CH(3),  $\delta = 3,75$  ppm zwei mit  $D_2O$  austauschbare Protonen, die den Wasserstoffatomen am Sauerstoff- und Stickstoffatom entsprechen. Bei 3,3 und 2,9 ppm erscheinen die Signale der beiden zum Stickstoffatom  $\alpha$ -ständigen Protonen (nicht aufgelöst). Die Signale der übrigen Protonen befinden sich zwischen 1,2 und 2 ppm. Das Massenspektrum von **11** zeigt den Molekularpik  $M^+ = 169$  sowie die Piks bei 152 ( $M^+ - 17$ ), 136 ( $M^+ - 17 - 16$ ), 127 ( $M^+ - 42$ ; Basispik), 122, 110, 84, 72, 56, 44, 32 und 18. Im IR.-Spektrum von **11** erkennt man bei  $3240\text{ cm}^{-1}$  eine von den OH- und NH-Schwingungen verursachte Bande. Daneben ist eine grosse Anzahl von Banden im Bereiche der C-O- und C-N-Schwingungen vorhanden.

Nachdem die Frage nach der Struktur des aus dem Nitron **6** entstandenen – für die Zwecke der Synthese von **11** unbrauchbaren – Additionsproduktes **8** geklärt

<sup>5)</sup> Für die Erarbeitung der Nomenklatur der neuen Verbindungen danken wir Herrn Dr. K. Loening, Director of Nomenclature, Chemical Abstracts Service, American Chemical Society, Columbus, Ohio 43210.

<sup>6)</sup> Ein Cyclisierungsprodukt der Struktur **14** konnte bisher aus der thermischen Behandlung des Gemisches der Nitrone **6** und **7** nicht isoliert werden.



worden war, galt es, die Strukturen der aus dem überwiegend vorhandenen isomeren Nitron **7** erhaltenen Verbindungen **9** und **10** festzulegen. Dabei ergab bereits eine Analyse der spektroskopischen Daten dieser beiden Verbindungen, dass dem in 64% Ausbeute anfallenden Hauptprodukt der Cyclisierung des Gemisches der beiden Nitrone **6** und **7** die Struktur **9** zugeordnet werden musste. So erscheint im Protonenresonanzspektrum von **9** bei  $\delta = 2,26$  ppm das Signal des zu H-C(3a) *cis*-ständigen H-C(4) mit  $J_{3a,4} = J_{4,4} = 9,5$  Hz und bei  $\delta = 3,44$  ppm dasjenige des zu H-C(3a) *trans*-ständigen H-C(4) mit  $J_{4,4} = 9,5$  Hz und  $J_{3a,4} = 4,5$  Hz. Das breite Multipllett bei 3,0 ppm ( $W_{1/2} = 20$  Hz) kann den beiden zum Stickstoffatom  $\alpha$ -ständigen Protonen CH<sub>2</sub>(7) zugeordnet werden. Weiterhin lokalisiert man bei 2,63 ppm das H-C(3a)-Proton als Vielliniensignal (durch Doppelresonanzversuche - Einstrahlung der Frequenzen der H-C(4)-Protonen bewiesen). Die aus obigem <sup>1</sup>H-NMR.-Befund abgeleitete CH<sub>2</sub>-O-Teilstruktur von **9** schliesst für dieses Cyclisierungsprodukt die Strukturen **8** und **10** aus. Das <sup>13</sup>C-Resonanzspektrum<sup>7)</sup> zeigt in der «off-Resonanz» bei  $\delta = 75,12$  ppm ein Singulett, das dem C(10a) zugeordnet werden muss. Dieses für ein vollsubstituiertes C-Atom typische Signal schliesst für **9** neben den bereits aufgrund des <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrums eliminierten Alternativvarianten **8** und **10** auch die *a priori* wenig wahrscheinliche Struktur **14**<sup>6)</sup> (Verhältnis von **6** zu **7** im gemischten Ausgangsmaterial der Cyclisierungsreaktion *ca.* 1:9) aus. Auch die weiteren <sup>13</sup>C-NMR.-Signale (vgl. exper. Teil) stehen mit der Struktur **9** in Einklang. Das Massenspektrum von **9** mit  $M^+ = 169$  und dem Basispik 124 ist im Fragmentierungsverhalten sehr ähnlich denjenigen der beiden anderen Isoxazolidine **8** und **9**. Die einzige charakteristische Änderung ist das verstärkte Auftreten eines ( $M^+ - 29$ )-Piks, was einer Abspaltung eines CH<sub>2</sub>OH-Bruchstückes entspricht. Weiterhin wird die Struktur **9** durch das IR.-Spektrum mit Banden bei 2950, 2860, 1040, 1025 (C-O) und 950 cm<sup>-1</sup> (N-O) sowie durch die hydrogenolytische Spaltung zum Aminoalkohol **12** gesichert, der die nachfolgend angeführten spektroskopischen Daten aufweist. Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von **12** entspricht der AB-Teil eines ABX-Systems, dessen B-Teil bei  $\delta = 3,88$  ppm ( $J_{A,B} = 12$  Hz;  $J_{B,X} = 4$  Hz) und dessen A-Teil bei  $\delta = 3,64$  ppm ( $J_{A,B} = 12$  Hz;  $J_{A,X} = 6$  Hz) liegt, den beiden Hydroxymethylenprotonen. Die beiden austauschbaren OH- und NH-Protonen fallen zu einem Signal ( $W_{1/2} = 4$  Hz) bei 3,2 ppm zusammen. Bei 2,85 ppm befindet sich das Zweiprotonenmultipllett der beiden zum Stickstoffatom  $\alpha$ -ständigen Protonen an C(7). Weiterhin sind auch die IR.- und Massenspektren mit der für **12** vorgeschlagenen Struktur in Übereinstimmung (vgl. exper. Teil).

Damit konnte aber bestenfalls noch dem aus der intramolekularen 1,3-dipolaren Addition des Gemisches der Nitrone **6** und **7** in lediglich 1,2% Ausbeute gefassten zweiten Nebenprodukt die für die Synthese des Desalkylmodelles **11** von Perhydrohistrionicotoxin (**1**) essentielle Struktur **10** zukommen. Aufgrund des vorhandenen spektroskopischen Datenmaterials gelang es dann auch leicht zu beweisen, dass dem zur Diskussion stehenden Nebenprodukt tatsächlich die Struktur **10** zuzuordnen war. Dieser Strukturbeweis beruht zur Hauptsache auf Protonenresonanzspektroskopischen Daten. Als wichtigstes Signal erscheint in diesem Spektrum bei  $\delta = 4,58$  ppm ein Dublett mit nochmaliger dublettischer Aufspaltung ( $J = 6$  bzw. 5 Hz),

7)  $\delta$ -Werte; CDCl<sub>3</sub> als Lösungsmittel.

das dem Wasserstoffatom an C(2) zugeordnet werden kann. Bei  $\delta = 3,17$  ppm erkennt man weiterhin das Multipllett des äquatorialen C(9)-Protons (u.a.  $J_{9,9} = 10$  Hz). Das Signal des zweiten CH(9)-Wasserstoffatoms fällt mit demjenigen eines Protons der Methanobrücke CH<sub>2</sub>(11) zu einem breiten Multipllett zusammen (2,4–2,8 ppm). Das IR.-Spektrum mit Banden bei 2940, 2860, 1485, 1450 (stark), 1350, 1095 (C–O) und 960 (N–O) ist mit der Struktur eines Isoxazolidins vom Typus **10** zu vereinbaren. Weiterhin ist das Massenspektrum von **10** mit dem Molekularpik  $M^+ = 167$ , dem Basispik 82 und den Hauptfragmentierungen bei 150, 138, 113, 110, 96, 67, 55 und 41 mit der postulierten Struktur in guter Übereinstimmung.

Damit war auch bewiesen, dass die eingangs der Arbeit dargelegten Überlegungen, die uns veranlassten, den hier skizzierten synthetischen Zugang zur Spiroverbindung **11** zu erarbeiten, im Prinzip richtig waren. Durch die in hohem Masse unbefriedigende Ausbeute, mit der – ausgehend vom Nitron **7** – das Isoxazolidin **10** in Konkurrenz zur isomeren Verbindung **9** gebildet wird, wurde der Erfolg der Synthese nochmals in Frage gestellt. Unter der vorerst durch keine experimentellen Befunde gestützten Annahme, dass die überwiegende Ausbildung von **9** kinetisch bedingt sein könnte, erschien es uns sinnvoll, Versuche zur Überführung von **9** in **10** durchzuführen. Im Verlaufe dieser Untersuchungen ist es dann schliesslich gelungen, **9** durch 48stündige thermische Behandlung (195°, Toluol, Einschlussrohr) in ca. 75% Ausbeute in **10** umzuwandeln, womit einem erfolgreichen Abschluss dieser Modellsynthese nichts mehr im Wege stand. Dazu wurde **10** in Äthanol in Gegenwart eines Nickel-Katalysators erschöpfend hydriert, wobei in 80% Ausbeute die bei 82° schmelzende kristalline Titelverbindung **11** anfiel. Die instrumentalanalytischen Daten von **11** sind mit der vorgeschlagenen Struktur in jeder Hinsicht in Übereinstimmung. So zeigt das Protonenresonanzspektrum von **11** bei  $\delta = 4,0$  ppm das symmetrische Signal des H–C(8)-Protons (alle Kopplungen  $\leq 2$  Hz; äquatoriale Lage des Wasserstoffatoms). Die beiden Wasserstoffatome an C(2) ( $\alpha$ -ständig zum Stickstoffatom) ergeben ein Multipllett bei 2,84 ppm. Eine weitere Aufschlüsselung des Spektrums ist nicht möglich. Dagegen liefert das <sup>13</sup>C-NMR.<sup>7)</sup> den eindeutigen Nachweis für die postulierte Struktur von **11** und damit *implicite* auch für diejenige von **10**. Im «Off-Resonanz-Spektrum» von **11** erscheint das C(8)-Signal als Dublett bei  $\delta = 67,5$  ppm, was die sekundäre Natur der Hydroxylgruppe in **11** bestätigt. Das Singulett bei  $\delta = 52,0$  ppm ist dem einzigen quaternären Kohlenstoffatom C(6) zuzuordnen. Weiterhin kann C(2) als Triplett bei  $\delta = 40,8$  ppm (beide zum Stickstoff  $\alpha$ -ständigen Wasserstoffatome haften in geminaler Anordnung an einem einzigen C-Atom) lokalisiert werden. Von  $\delta = 40,0$  bis  $\delta = 15,9$  ppm folgen die weiteren C-Signale. Die Banden im IR.-Spektrum von **11** u.a. bei 3320, 2950, 2860, 1450, 1355, 1165, 1060, 975 und 825 cm<sup>-1</sup> entsprechen ebenfalls der angegebenen Struktur. Das Massenspektrum von **11** mit dem Molekularpik  $M^+ = 169$  und mit den Hauptfragmenten 152, 141, 126 (Basispik), 110, 97, 82, 70, 57 und 41 unterscheidet sich nur unwesentlich von denjenigen der isomeren Aminoalkohole **12** und **13**.

Herrn Prof. Dr. B. Witkop, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, danken wir bestens für die Förderung dieser Arbeit, insbesondere für die Vermittlung eines Stipendiums des *United States Public Health Service* für E. G. Der Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die finanzielle Unterstützung.

### Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vgl. [9].

*Oxydation von N-Hydroxy-piperidin (2)*. 10 g **2** wurden in 50 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  unter Rühren bei RT. langsam mit 43,2 g festem, gelbem Quecksilberoxid versetzt. Nach 1-stdg. Reaktion wurde die Lösung durch Filtration über Celite von den Feststoffen abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Das dabei resultierende Oligomergemisch des Nitrons **3** wurde direkt weiterverarbeitet.

*1-Hydroxy-2-(4-penten-1-yl)piperidin (5)*. 18 g 5-Brompenten-1 wurden in 50 ml abs. Äther langsam zu 2,8 g Magnesiumspänen in 5 ml abs. Äther getropft. Dann wurde zusätzlich 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Zu dieser Grignardlösung liess man darauf bei 0° unter Rühren 10 g des Nitrons **3** in 50 ml abs. Äther tropfen. Anschliessend kochte man die Reaktionsmischung 1 Std., kühlte ab und hydrolysierte mit ges. wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Dann arbeitete man unter Verwendung von Äther als organische Phase wie üblich auf und chromatographierte das Rohprodukt in Hexan/Äther 2:1. Dabei wurden u.a. 9 g **5** eluiert, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7,60$ , br. *m*, H-OH; 5,90, *M*-Teil eines  $ABMX_2$ -Systems mit  $J_{A,M} = 17$ ,  $J_{B,M} = 10$ ,  $J_{M,X_2} = 6$  (12-Linien-Signal), H-C(4'); 5,02 und 5,08 *A*- und *B*-Teil des  $ABMX_2$ -Systems mit  $J_{A,M} = 17$ ,  $J_{B,M} = 10$ ,  $J_{A,B} = 2,3$ ,  $J_{B,X} = -1,5$  und  $J_{A,X} = -1,2$ ,  $\text{CH}_2(5')$ ; 3,35, br. *d*,  $J_{6,6} = 12$ , CH(6-äquatorial). – IR.: 3200, 3080, 2940, 2860, 1435, 938, 908, 655. – MS.: 169 ( $M^+$ ), 152, 138, 136, 126, 113, 110, 100 (100%), 97, 96, 84, 68 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ ).

*Oxydation und anschliessende Cyclisierung von 5*. 4 g **5** wurden in 40 ml abs.  $\text{CHCl}_3$  unter Rühren bei RT. langsam mit 17,3 g gelbem Quecksilberoxid versetzt. Anschliessend rührte man eine weitere Stunde bei RT., filtrierte ab und dampfte im Vakuum ein. Das dabei resultierende Gemisch der Nitrone **6** und **7** wurde darauf unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre 3 Std. in 100 ml Toluol gekocht. Dann filtrierte man das anfallende Rohprodukt vorerst an einer Kieselsäule. Dabei wurde zuerst mit Hexan und anschliessend mit Äther eluiert. Die Ätherfraktionen dampfte man ein und chromatographierte den Eindampfrückstand an Kieselsäule. Dabei eluierte man mit Hexan/Äther 2:1 zuerst 2,56 g ( $\pm$ )-(3a*R*\*, 10a*R*\*)-Octahydro-1*H*-cyclopent[3,4]isoxazolo[2,3-*a*]pyridin (**9**), das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 4,26$ , *t*,  $J_{3a,4} = J_{4,4} = 9,5$ , CH(4-*cis*); 3,44, *d*,  $J_{4,4} = 9,5$  (zusätzliche Kopplung durch  $J_{3a,4-trans} = 4,5$ ), CH(4-*trans*); 3,00, *m* ( $1/2 = 20$ ),  $\text{CH}_2(7)$ ; 2,63, *m*, CH(3a). –  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 75,12$ , *s*, C(10a); 72,21, *t*, C(4); 50,62, *d*, C(3a); sowie 50,23, *t*; 38,80, *t*; 33,10, *t*; 31,40, *t*; 24,28, *t*; 22,85, *t*; 21,61, *t*. – IR.: 2950, 2800, 2660, 1450, 1330, 1350, 1205, 1135, 1040, 1025, 1010, 980, 950, 905, 890, 870, 850, 700 ( $\text{CCl}_4$ ). – MS.: 167 ( $M^+$ ), 150, 138, 125, 124 (100%), 113, 110, 96, 82, 67, 55, 41 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ ).

Spätere Fraktionen bestanden aus 56 mg ( $\pm$ )-2,5a-Methano-*cis*-octahydro-5a*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2]oxazepin (**10**), das in Form von farblosen, bei RT. zerfliessenden Kristallen anfiel.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 4,58$ , *d*,  $J = 6$  (zusätzliche Kopplung durch  $J = 5$ ), CH(2); 3,17, *B*-Teil eines  $ABXY$ -Systems, u.a.  $J_{9,9} = 10$ , CH(9-äquatorial); 2,40–2,80, br. *m* (2H), CH(9-axial) und CH(11). – IR.: 2940, 2860, 2660, 1485, 1450, 1350, 1315, 1280, 1270, 1115, 1095, 960, 940, 102, 875, 710. – MS.: 167 ( $M^+$ ), 150, 139, 124, 122, 108, 96, 82 (100%), 79, 68, 59, 55, 41 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ ).

Weitere (Hexan/Äther 2:1)-Fraktionen ergaben schliesslich 280 mg ( $\pm$ )-2,9-Methano-octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*b*][1,2]oxazepin (**8**), die bei 38° schmolzen. –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 4,65$ , 6-Linien-Signal mit  $J_{2,11} = 10$ ,  $J_{2,11} = J_{2,3} = 7$ , CH(2); 3,30–3,60, *m* (2H), CH(9) und CH(5a); 2,40, 8-Linien-Signal mit  $J_{2,11} = 10$ ,  $J_{9,11} = 8$  und  $J_{11,11} = 12$ , CH(11). – IR.: 2940, 2860, 2660, 1480, 1445, 1370, 1295, 1280, 1270, 1250, 1180, 1130, 1115, 1100, 1070, 1060, 1030, 985, 970, 920, 900, 870, 850, 707, 660 ( $\text{CCl}_4$ ). – MS.: 167 ( $M^+$ ), 150, 139, 124, 122, 108, 96, 95, 83, 82, 68, 67, 59, 55 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ ).

*Thermische Überführung von 9 in 10*. 800 mg **9** wurden im Einschlussrohr in 10 ml Toluol 48 Std. auf 195° erwärmt. Dann kühlte man ab, filtrierte wie bei der Aufarbeitung der Oxydations- und Cyclisierungsprodukte der Reaktion **5** → **8–10** und chromatographierte im System Hexan/Äther 2:1 an Kieselsäule. Dabei wurden neben 150 mg unverändertem **9** die umgelagerte Verbindung **10** mit einer Ausbeute von 600 mg gefasst. Identifizierung nach IR.- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sowie Dünnschichtchromatogramm.

*1-Hydroxymethyl-( $\pm$ )-*cis*-6-azaspiro[4.5]decan (12)*. Ungefähr 2 g Raney-Nickel wurden in 20 ml Äthanol 1 Std. vorhydriert. Dann gab man 130 mg **9** in 10 ml Äthanol zu und hydrierte während 2 Std. Anschliessend filtrierte man vom Katalysator ab, dampfte im Vakuum ein und

kristallisierte 2mal aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$ . Dabei resultierten 110 mg Kristalle vom Smp.  $84^\circ$ . –  $^1\text{H-NMR}$ .:  $\delta = 3,88$  *d*,  $J_{1',1'} = 12$  (zusätzliche Kopplung durch  $J_{1',1} = 4$ ),  $\text{CH}(1')$ ;  $3,64$ , *d*,  $J_{1',1'} = 12$  (zusätzliche Kopplung durch  $J_{1',1} = 6$ ),  $\text{CH}(1')$ ;  $3,20$ , *m* ( $\text{W}^{1/2} = 4$ ) (2 H), OH und NH;  $2,85$ , *m*,  $\text{CH}_2(7)$ . – IR.:  $3300, 1445, 1100, 1085, 1055, 1030, 910$ . – MS.:  $169$  ( $M^+$ ),  $152, 140, 127, 110, (110\%), 97, 82, 67, 55, 41$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ ).

(±)-11-Azabicyclo[5.3.1]undecan-3-ol (**13**). 130 mg **8** wurden wie **9** → **12** umgesetzt. Das durch Chromatographie im System Essigester/Methanol 4:1 an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ (1Vn) gereinigte Hydrogenolyseprodukt (115 mg) schmolz nach Kristallisation aus Isopropyläther bei  $65^\circ$ . –  $^1\text{H-NMR}$ .:  $\delta = 4,22$ , 10-Liniensignal  $\text{CH}(3)$ ;  $3,75$ , *m* ( $\text{W}^{1/2} = 8$ ) (2 H, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar), OH und NH;  $3,30$  und  $2,90$ , *2 m*,  $\text{CH}(1)$  und  $\text{CH}(7)$ . – IR.:  $3240, 2920, 2840, 1470, 1445, 1430, 1395, 1360, 1340, 1330, 1140, 1090, 1060, 1030, 1010, 970, 910, 880$ . – MS.:  $169$  ( $M^+$ ),  $152, 136, 127$  (100%),  $122, 110, 97, 84, 72, 56, 44, 32, 18$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ ).

(±)-cis-Azaspiro[5.5]undecan-8-ol (**11**). 600 mg **10** wurden wie **9** → **12** umgesetzt und aufgearbeitet. Dabei resultierten nach Kristallisation aus Äther/Hexan 480 mg **11** von Smp.  $82^\circ$ . –  $^1\text{H-NMR}$ .:  $\delta = 4,00$ , *m*,  $\text{CH}(8)$ ;  $3,50$ , *br.*, OH und NH;  $2,84$ , *m*,  $\text{CH}_2(2)$ . –  $^{13}\text{C-NMR}$ .:  $\delta = 67,50$ , *d*, C(8);  $52,00$ , *s*, C(6);  $40,80$ , *t*, C(2);  $40,00$ , *t*;  $38,50$ , *t*;  $37,40$ , *t*;  $33,70$ , *t*,  $27,50$ , *t*;  $20,00$ , *t*;  $15,90$ , *t*. – IR.:  $3320, 1450, 1355, 1320, 1180, 1165, 1135, 1120, 1090, 1060, 1000, 980, 975, 900, 825$ . – MS.:  $169$  ( $M^+$ ),  $152, 141, 126$  (100%),  $110, 97, 82, 70, 57, 41$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}$ ).

Die Aufnahmen der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erfolgten im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. J. F. M. Oth. Die Aufnahmen der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren verdanken wir Herrn Dr. P. Strydom, Laboratorium für Technische Chemie der ETHZ, und Herrn Dr. H. J. Yeh, NIAMDD. Für die massenspektroskopischen Analysen und wertvollen Diskussionen danken wir Herrn Prof. Dr. J. Seibl.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. W. Daly, J. Karle, C. W. Myers, T. Tokuyama, J. A. Waters & B. Witkop, Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) **68**, 1870 (1971).
- [2] a) R. Huisgen, Angew. Chemie **75**, 604 (1963); b) Nitronadditionen R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck & H. Seidl, Chem. Ber. **101**, 2043 (1968). R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck & H. Seidl, Chem. Ber. **101**, 2548 (1968). R. Huisgen, R. Grashey, H. Seidl & H. Hauck, Chem. Ber. **101**, 2568 (1968). R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashay & H. Seidl, Chem. Ber. **102**, 736 (1969). R. Huisgen, H. Seidl & I. Brünig, Chem. Ber. **102**, 1102 (1969).
- [3] a) K. Fukui, Fortschritte d. chem. Forschung **15**, 1 (1970); b) R. Sustmann, Tetrahedron Letters **1971**, 2717; c) K. Bast, M. Christl, R. Huisgen & W. Mack, Chem. Ber. **106**, 3334 (1973); d) K. N. Houk, J. Amer. chem. Soc. **94**, 8953 (1972); J. Sims & K. N. Houk, J. Amer. chem. Soc. **95**, 5798 (1973).
- [4] W. C. Lumma, Jr., J. Amer. chem. Soc. **91**, 2820 (1969); W. Oppolzer & H. P. Weber, Tetrahedron Letters **1970**, 1121; W. Oppolzer & K. Keller, Tetrahedron Letters **1970**, 1117; N. A. LeBel, M. E. Post & J. J. Whang, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3759 (1964); N. A. LeBel & E. G. Banucci, J. org. Chemistry **36**, 2440 (1971); J. J. Tufariello & E. J. Tribulshi, Chem. Commun. **1973**, 720; J. J. Tufariello & J. P. Tette, Chem. Commun. **1971**, 469.
- [5] N. A. LeBel & T. A. Lajiness, Tetrahedron Letters **1966**, 2131.
- [6] J. Thesing & H. Mayer, Chem. Ber. **89**, 2159 (1956).
- [7] J. Thesing & H. Mayer, Liebigs Ann. chem. **609**, 46 (1957).
- [8] R. Binder & H. Wehrli, Helv. **51**, 1989 (1968).