

Synthese von (\pm)-Porantherilidin

Edda Gössinger

Institut für Organische Chemie, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 16. August 1979. Angenommen 25. September 1979)

Synthesis of (\pm)-Porantherilidine

The synthesis of the title compound is described in detail.

[*Keywords:* (\pm)-Porantherilidine, synthesis; Stereoselective 1,3-dipolar addition]

Einleitung

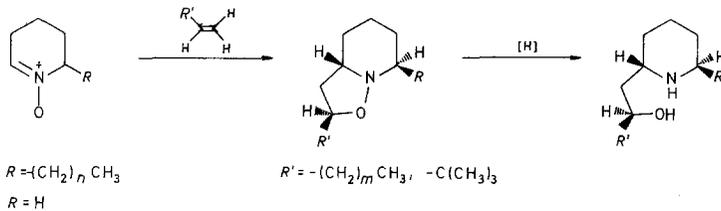
Porantherilidin (**18**) ist ein Alkaloid der australischen Wolfsmilchart *Poranthera corymbosa*. Es wurde von *Lamberton et al.* isoliert¹. Seine Struktur wurde mit Hilfe spektroskopischer Daten und chemischer Reaktionen¹ sowie einer Röntgenstrukturanalyse² festgelegt. Dabei fand man, daß Porantherilidin ein Chinolizidinderivat mit vier chiralen Zentren ist. Drei dieser Zentren befinden sich im Chinolizidinring, das vierte liegt in der Seitenkette. Dieser mit Benzoesäure veresterte 1,3-Aminoalkohol erscheint nicht nur aus chemischer Sicht interessant: Die Strukturdetails seines Hydrolyseproduktes (Porantherilidinalkohol) weisen charakteristische Gemeinsamkeiten mit Substanzen mit spezifischer, neurophysiologischer Wirkung auf (Histriocotoxine³, Dihydroadalin^{4,5}). Auch im Porantherilidinalkohol liegt der Stickstoff der 1,3-Aminoalkoholeinheit in einem sechsgliedrigen Ring. Die Molekel enthält ebenfalls eine fünfgliedrige Seitenkette, und die Gesamtgröße des Moleküls liegt in der Größenordnung der beiden anderen bicyclischen Systeme.

Synthese

Für den synthetischen Aufbau des Porantherilidins schien der Weg über ein 2,6-trans-dialkylsubstituiertes Piperidinderivat, wie ihn *Lamberton et al.*¹ auch für die Biosynthese vermuten, am günstigsten.

Das Studium der Literatur zeigte aber, daß das so einfach erscheinende Problem der Herstellung eines 2,6-*trans*-dialkylsubstituierten Piperidins bisher nur unbefriedigend gelöst ist⁶.

Eigene Versuche zeigten, daß Addition eines Alkens mit endständiger Doppelbindung an ein 6-alkylsubstituiertes Piperidein-1-*N*-oxid ausschließlich bzw. mit sehr hoher Selektivität zu einem Isoxazolidinderivat führt, das bei reduktiver Öffnung der N—O-Bindung



in ein 2,6-*trans*-dialkylsubstituiertes Piperidin übergeführt werden kann*. Diese Methode bietet neben der Darstellung des 2,6-*trans*-disubstituierten Piperidins für die angestrebte Synthese den zusätzlichen Vorteil des Einbaus einer Hydroxylgruppe in die erwünschte Position der Seitenkette. Die räumliche Lage der Alkylgruppe an C-5 des Isoxazolidinringes bezogen auf die Substituenten an C-3 desselben Ringes wurde ebenfalls an Modellverbindungen untersucht. Dabei zeigte sich, daß der Einbau ausschließlich bzw. überwiegend einer *exo*-Addition des Alkens an den 1,3-Dipol entspricht**. Die aufgezeigte Reaktionsfolge legt bereits drei der vier Chiralitätszentren relativ zueinander fest. In dem durch *exo*-Addition erhaltenen Produkt ist jenes Kohlenstoffatom, das mit dem Sauerstoffatom verbunden ist, epimer zu dem entsprechenden C-Atom des Porantherilidins. Daher muß die Veresterung mit Benzoesäure unter Inversion durchgeführt werden: Von den hierfür möglichen Methoden schien die Methode nach *Mitsunobu* et al.⁸ am günstigsten, weil neben Triphenylphosphan und

* In einer gesonderten Publikation soll darüber ausführlicher berichtet werden.

** *exo*-Addition wurde angenommen, weil bei der Addition des sperrigen 3,3-Dimethylbuten-1 an verschiedene Piperidein-1-*N*-oxide jeweils nur ein Additionsprodukt erhalten wurde, bei dem auf Grund der starken sterischen Hinderung *endo*-Addition ausgeschlossen werden kann. Die PMR-Daten dieser Additionsprodukte stimmen im Bereich des Isoxazolidinringes weitgehend mit denen der Additionsprodukte geradkettiger endständiger Alkene an Piperidein-1-*N*-oxide überein. Somit wurde auch in diesen Fällen *exo*-Addition angenommen. Den letzten Beweis soll die vorliegende Synthese liefern. Inzwischen erschien eine Arbeit von *Tufariello* et al.⁷, in der bewiesen werden konnte, daß die Addition von Alkenen an unsubstituiertes Piperidein-1-*N*-oxid weitgehend bis ausschließlich *exo* erfolgt.

Azodicarbonsäurediethylester ein Überschuß an Benzoesäure zugesetzt werden kann, der die bei 1,3-Aminoalkoholen mögliche Fragmentierung nach *Grob*⁹ durch Protonierung des Stickstoffs zurückdrängen sollte. Somit bleibt nur noch die Stereochemie jenes Chiralitätszentrums offen, an dessen C-Atom durch Substitution einer geeigneten nucleofugen Gruppe durch den Stickstoff des Piperidinringes das Chinolizidinringssystem aufgebaut wird.

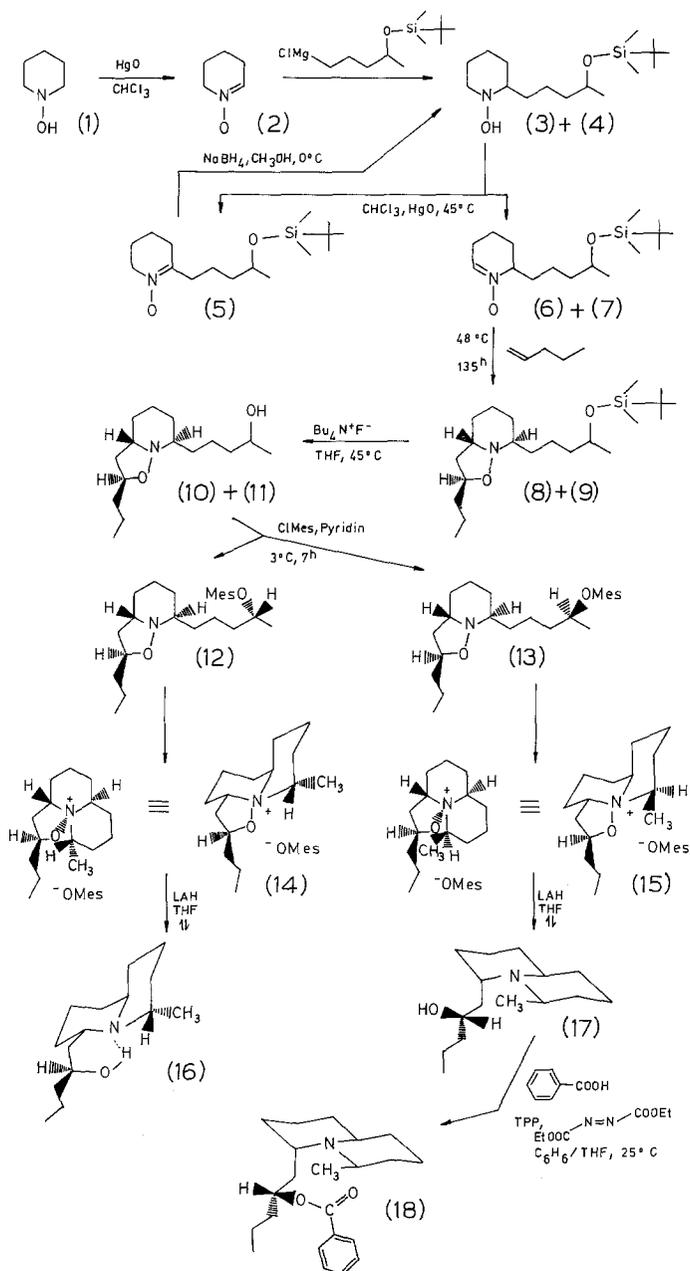
Wird der Ringschluß zum Chinolizidinsystem der Öffnung des Isoxazolidinringes vorgezogen — eine Methode die *Tufariello et al.*¹⁰ zum Aufbau des Lupinalkohols benutzten — so sollte ein wesentlicher Unterschied in der Cyclisierungsgeschwindigkeit der beiden möglichen Diastereomeren auf Grund der unterschiedlichen sterischen Hinderung beim Ringschluß die Zuordnung der Stereochemie an C-6 des Chinolizidinringes der beiden Diastereomeren ermöglichen.

Damit bleibt die Darstellung des geeignet substituierten Piperidein-1-*N*-oxids. Die Entscheidung zu Gunsten einer Route über das in der 2-Stellung entsprechend substituierte 1-Hydroxypiperidin und Oxidation zum Gemisch aus 6- und 2-substituierten Piperidein-1-*N*-oxid¹¹ gegenüber einem spezifischen Aufbau des 6-substituierten Piperidein-1-*N*-oxids beruht darauf, daß das Ketonitron leicht und in hoher Ausbeute in das Ausgangsmaterial übergeführt werden kann. Diese Überlegung führte zu folgender Synthese: 1-Hydroxypiperidin (**1**) wurde mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform zu Piperidein-1-*N*-oxid (**2**) oxidiert¹¹. Das erhaltene Nitron **2** wurde mit 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentylmagnesiumchlorid in absolutem Ether in guter Ausbeute zu den diastereomeren 1-Hydroxy-2-[(4'-*tert*-butyldimethylsilyloxy)pentyl]piperidinen (**3** und **4**) umgesetzt*, deren spektroskopische Daten mit der angenommenen Struktur in Einklang stehen.

So zeigt das Protonenresonanzspektrum bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 8,05$ ppm das Signal des mit Deuteriumoxid austauschbaren Hydroxylwasserstoffs. Bei $\delta = 3,8$ ppm findet sich ein Sextett, das dem Wasserstoffatom an C-4' entspricht. Bei $\delta = 3,4$ ppm erscheint das Signal des äquatorialen Wasserstoffs in α -Stellung zum Stickstoffatom mit einer geminalen Kopplungskonstante von 10,5 Hz. Das Signal des zugehörigen axialen Wasserstoffatoms wird bei $\delta = 2,52$ ppm gefunden. Das Dublett bei $\delta = 1,1$ ppm mit 5,5-Hz-Kopplungskonstante gehört den Wasserstoffatomen der endständigen Methylgruppe zu. Bei $\delta = 0,9$ ppm erscheint das Protonensignal der *tert*-Butylgruppe. Die beiden Methylgruppen, die an das Siliciumatom gebunden sind, zeigen ein gemeinsames Signal bei $\delta = 0,05$ ppm.

Das Massenspektrum zeigt einen sehr schwachen Molekülionpeak bei 301 Masseinheiten und als Basispeak das durch Abspaltung der Seitenkette entstandene Fragment mit 100 Masseinheiten.

* Die beiden Diastereomeren konnten weder durch Adsorptionschromatographie noch durch Kapillargaschromatographie getrennt werden.



Diese Hydroxylamine **3** und **4** wurden mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform zu einem Gemisch aus einem Teil 6-substituierter Piperidein-1-*N*-oxide (**6**) und (**7**) und 2,9-Teilen 2-substituiertem Piperidein-1-*N*-oxid (**5**) übergeführt. Das Verhältnis des Nitrongemisches wurde mit Hilfe der Integration des Protonenresonanzspektrums des Gemisches ermittelt. Die Verbindungen (**6**) und (**7**) zeigen bei $\delta = 7,1$ ppm ein triplettisch aufgespaltenes Signal ($J = 3,5$ Hz), das dem Wasserstoffatom an C-2 entspricht. Dieses isolierte Signal kann zur Ermittlung des Verhältnisses von Aldonitronen **6** und **7** und Ketonitron **5** verwendet werden. Auf die Trennung der Substanzen kann verzichtet werden; denn die nun folgende 1,3-dipolare Addition kann auf Grund der großen Empfindlichkeit der Kinetik dieses Reaktionstyps auf sterische Einflüsse¹² so geführt werden, daß ausschließlich die Aldonitronen **6** und **7** reagieren.

Die dafür notwendigen Bedingungen sind Chloroform als Lösungsmittel, ein Überschuß der Olefinkomponente Penten-1 und eine Temperatur von 48 °C über einen Zeitraum von 135 h (werden diese Bedingungen dagegen 250 h lang eingehalten, so enthält das Reaktionsgemisch bereits 2% des Additionsprodukts aus **5** und Penten-1). Der große Polaritätsunterschied zwischen den entstandenen Isoxazolidinen **8** und **9** und dem Nitron **5** macht die Trennung einfach. Aus einer kurzen Kieselgelsäule werden zunächst mit Ether die Isoxazolidine eluiert, dann wird mit Methanol das reine Nitron eluiert. Das hygroskopische 2-[(4'-*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]piperidein-1-*N*-oxid (**5**) weist im Protonenresonanzspektrum bei $\delta = 3,75$ ppm die aufgelösten Signale der Wasserstoffatome an C-6 und C-4' auf. Ein weiteres Signal, das nach der Integration vier Wasserstoffatomen entspricht, findet sich bei $\delta = 2,5$ ppm und wird von den Wasserstoffatomen an C-3 und C-1' verursacht. Bei $\delta = 1,1$ ppm erscheint als Dublett das Signal der endständigen Methylgruppe, und bei $\delta = 0,9$ ppm und 0,05 ppm können die Signale der Wasserstoffatome der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe registriert werden. Im Infrarotspektrum kann als charakteristische Bande die C=N⁺-Schwingung der Nitroneneinheit bei 1615 cm⁻¹ gelten. Das Massenspektrum zeigt den Molekülionpeak bei 299 Masseinheiten und als Basispeak 74 Masseinheiten neben einer sehr großen Anzahl wenig signifikanter und in ihrer Intensität ähnlicher Bruchstücke.

5 kann in Methanol bei 0 °C mit einem Überschuß an Natriumborhydrid mit 85% Ausbeute in die Ausgangsverbindungen **3** und **4** übergeführt werden.

Die Isoxazolidine **8** und **9** wurden nochmals an Kieselgel mit einem Petroether/Ethergemisch als Laufmittel gereinigt*. Durch die spektroskopischen Daten kann die Struktur von **8** und **9** bestätigt werden, obwohl die hohe Stickstoffinversionsbarriere (die Koaleszenztemperaturen liegen über Raumtemperatur) eine Verbreiterung einiger Signale der Protonenresonanzspektroskopie bewirkt.

* Siehe Fußnote S. 145.

Bei $\delta = 4,25$ ppm kann das Signal des Wasserstoffatoms an C-2 festgestellt werden. Bei $\delta = 3,8$ ppm erscheint das Signal des Wasserstoffatoms an C-4'. Bei $\delta \cong 3,5$ ppm befindet sich das Signal eines Wasserstoffs in α -Stellung zum Stickstoffatom, dem auf Grund von Entkopplungsversuchen die Lage an C-3 a zugeordnet werden muß, weil sowohl zusätzliche Einstrahlung beim Signal des C—H(2) wie auch bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3,5$ ppm eine Vereinfachung des 6 Liniensignals bei $\delta = 2,3$ ppm mit Kopplungskonstanten $J_{3,3} = 11,5$ Hz, $J_{3,3a} = 10$ Hz, $J_{3,2} = 11,5$ Hz bewirkt. Ebenso verringert Einstrahlung bei $\delta = 2,3$ ppm die Halbwertsbreite der Signale bei $\delta = 4,25$ ppm und $\delta = 3,5$ ppm wesentlich. Daneben kann das Signal bei ungefähr $\delta = 2,5$ ppm dem Wasserstoff an C-7 zugeordnet werden. Bei $\delta = 1,1$ ppm findet sich das Dublett des Signals der endständigen Methylgruppe der fünfgliedrigen Seitenkette, und die Signale bei $\delta = 0,9$ ppm und $\delta = 0,05$ ppm entsprechen den Wasserstoffatomen der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe. Gemeinsam mit den Signalen der Wasserstoffatome der *tert*-Butylgruppe erscheint das Signal der Wasserstoffe an C-3'. Im Massenspektrum tritt neben dem schwachen Molekülionpeak bei 369 Masseinheiten als Basispeak das Fragment nach der Abspaltung der Pentylseitenkette auf (168). Die wenig signifikanten IR-spektroskopischen Daten stehen ebenfalls nicht im Widerspruch zur angenommenen Struktur.

Im nächsten Reaktionsschritt wird die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran entfernt¹³. Die Spektren der durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Benzol als Laufmittel gereinigten diastereomeren Alkohole **10** und **11*** entsprechen weitgehend jenen von **8** und **9**. Außer dem Fehlen der Signale der *tert*-Butyldimethylsilylgruppe und dem Auftauchen der Signale der Hydroxylgruppe kann in den Spektren kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Die beiden Alkohole **10** und **11** wurden in Pyridin gelöst, bei -15°C mit Mesylchlorid versetzt¹⁰ und 7 h bei 3°C belassen: Dabei entstehen zunächst die diastereomeren Mesylate **12** und **13**. Weil bei der nun folgenden Cyclisierung das Chiralitätszentrum am C-Atom C-4' in unmittelbare Nähe der übrigen Chiralitätszentren gelangt, ist hier unterschiedliches Verhalten der beiden Diastereomeren zu erwarten: Tatsächlich findet man nach dem Aufnehmen des Reaktionsgemisches in Ether und Ausschütteln mit wäßriger, eisgekühlter Bicarbonatlösung ein Produkt in der Etherphase, das beim Abdampfen des Lösungsmittels bei ungefähr 60°C im Vakuum in ein etherlösliches Produkt übergeht. Die NMR-spektroskopischen Daten, die gute Löslichkeit in Wasser sowie die Austauschbarkeit des Gegenions am Kationenaustauscher erweisen dieses etherunlösliche Produkt als Chinolizidiniumsalz, dem — wie gezeigt werden wird — die Struktur **15** zukommt, und das etwa 15% des Diastereomeren **14** enthält. Dampft man die Bicarbonatlösung ein und extrahiert den Substanzbrei mit heißem Chloroform, so erhält

* Siehe Fußnote S. 145.

man ein fast reines, kristallines Chinolizidiniumsalz, das NMR-spektroskopisch identisch mit der Nebenmenge **14** des aus dem Etherextrakt erhaltenen Chinolizidiniumsalzes ist. Die Zuordnung kann zunächst hauptsächlich auf Grund der unterschiedlichen Cyclisierungsgeschwindigkeiten vorgenommen werden. So kann mit Hilfe von Molekülmodellen gezeigt werden, daß die sterische Hinderung zwischen der endständigen Methylgruppe (C-5') und den Wasserstoffatomen des Ringsystems beim Ringschluß von **13** wesentlich größer ist als bei **12**. Zusätzliche Stereomere, die auf Grund des neu entstandenen Chiralitätszentrums am Stickstoffatom denkbar wären, sind aus sterischen Gründen unmöglich. Während der Cyclisierung tritt an C-4' auf Grund der *Waldenumkehr* eine Inversion ein, so daß die Verbindung mit der geringeren Cyclisierungsgeschwindigkeit das erwünschte Diastereomere **15** sein sollte.

Das Protonenresonanzspektrum von **15**, das bisher nicht vollständig gereinigt werden konnte, steht mit der angenommenen Struktur im Einklang; Signale bei $\delta = 4,65$ ppm (entspricht zwei Wasserstoffatomen, die an C-2 und entweder an C-3a oder C-6a gebunden sind), $\delta = 4,1$ ppm [wieder ein Signal das durch zwei Wasserstoffatome bewirkt wird, von denen eines durch Doppelresonanz als C—H(10) ermittelt werden konnte, das zweite ist entweder C—H(3a) oder C—H(6a)], $\delta = 2,7$ ppm (Signal der Wasserstoffatome des Gegenions Methylsulfonat) und $\delta = 1,8$ ppm Dublett der Methylgruppe an C-10).

Das Chinolizidiniumsalz **14** kann dagegen durch Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff und wenig Methylenchlorid gereinigt werden und zeigt etwas abweichende Signale im Protonenresonanzspektrum.

So erscheint bei $\delta = 4,85$ ppm das Multiplett, das vom Wasserstoffatom an C-2 stammt. Zwischen $\delta = 4,7$ ppm und $\delta = 4,2$ ppm tauchen unaufgelöst die Signale der 3 zum Stickstoffatom α -ständigen Wasserstoffatome C—H(3a), C—H(6a) und C—H(10) auf. Bei $\delta = 3,18$ ppm zeigt sich das gut aufgelöste 8-Liniensignal eines der beiden Wasserstoffatome an C-3 mit Kopplungskonstanten von 13 Hz, 10,5 Hz und 8,3 Hz. Bei $\delta = 2,7$ ppm findet sich das Signal das vom Gegenion verursacht wird. Das Protonensignal der Methylgruppe an C-10 findet sich gegenüber dem $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ von **15** um 0,35 ppm zu höherem Feld verschoben, nämlich bei $\delta = 1,45$ ppm mit einer um 1,5 Hz kleineren Kopplungskonstante (6 Hz).

Da diese Daten die angenommenen Strukturen nicht ausreichend beweisen, wurde sowohl **14** als auch **15** durch Behandeln mit Lithiumaluminiumhydrid in kochendem *THF*^{10,14} in die entsprechenden Chinolizidinderivate (**16** bzw. **17**) übergeführt. Dabei konnten nun spektroskopisch signifikante Unterschiede gefunden werden. So zeigt jener Alkohol **16**, der aus dem Chinolizidiniumsalz **14** entsteht, im IR-Spektrum keine *Bohlmannbanden*¹⁵ und eine sehr starke intramolekulare Wasserstoffbrücke (3 335—2 700 cm^{-1}). Das spricht für eine

Struktur bei der keines oder höchstens eines der zum Stickstoffatom α -ständigen Wasserstoffatome antiperiplanar zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs steht. Das Studium der Molekülmodelle zeigt, daß beide Alkohole **16** und **17** nur in der *cis*-Konformation des Chinolizidinringes eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Hydroxylsauerstoff an C-2' und dem Stickstoff ausbilden können. Doch scheint nur im Fall von **16** auf Grund der starken Wechselwirkung der beiden axialen Gruppen an C-4 und C-6 des Chinolizidinringes in der *transoiden*-Konformation die an sich energetisch ungünstigere *cisoiden*-Konformation bevorzugt zu werden. Die Lage der Signale der 3 zum Stickstoffatom α -ständigen Wasserstoffatome im Protonenresonanzspektrum von **16** bei $\delta = 3,65$ ppm C—H (4), $\delta = 3,45$ ppm C—H (9a) und $\delta = 3,15$ ppm C—H (6) zeigen ebenfalls, daß höchstens eines dieser Wasserstoffatome eine zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs antiperiplanare Lage einnimmt ($\delta = 3,15$ ppm). Die Lage dieser 3 Signale bei tiefem Feld, verglichen mit den entsprechenden Signalen von **17**, sowie das bei sehr tiefem Feld auftauchende breite, mit Deuteriumoxid austauschbare Signal des Hydroxylwasserstoffs deuten ebenfalls eine starke *intramolekulare* Wasserstoffbrücke an. Die extrem weit auseinanderliegenden Signale der geminalen Wasserstoffatome an C-1' ($\delta = 2,55$ ppm mit Kopplungskonstanten von $J = 14$ Hz, $J = 11$ Hz, $J = 4$ Hz und $\delta = 1,2$ ppm — durch Doppelresonanz bei der Lage des Signals des C—H (2') bei $\delta = 3,9$ ppm und des Signals des C—H (4) bei $\delta = 3,65$ ppm ermittelt — weisen auf eine starre Lage der Seitenkette hin, die durch die Wasserstoffbrücke bedingt ist.

Die Massenspektren von **16** und **17** unterscheiden sich in ihren Fragmentierungsschemata naturgemäß nur sehr wenig. Doch zeigt das Spektrum von **16** neben dem Molekilionpeak bei 239 (2%) und dem Basispeak bei 152 Masseinheiten (das entspricht dem Fragment nach der Abspaltung der fünfgliedrigen Seitenkette) die restlichen Fragmente nur in geringer Intensität, während beim Spektrum von **17** neben 239 (6%) und 152 (100%) als intensive Bruchstücke 224 (24%) und 138 (48%) auftreten.

Bei **17** findet man im IR-Spektrum ausgeprägte *Bohmann*banden (2800 cm^{-1} , 2720 cm^{-1} , 2630 cm^{-1}), was auf mehrere antiperiplanar zum Elektronenpaar des Stickstoffatoms stehende Wasserstoffatome hinweist. Im Falle von **17** tritt die Schwingung der nicht assoziierten H—O-Bindung (3610 cm^{-1}) auf. Das Protonenresonanzspektrum bestätigt die auf Grund des Infrarotspektrums getroffene Zuordnung. Neben dem Signal des Wasserstoffatoms an C-2' bei $\delta = 3,65$ ppm findet sich ein Multiplett bei $\delta = 3,3$ ppm, von dem durch Doppelresonanz gezeigt werden kann, daß es dem C—H (4) zugehört. Auf Grund seiner Lage bei relativ niedrigem Feld muß auf eine äquatoriale Stellung des zum Stickstoffatom α -ständigen Wasserstoffs geschlossen werden. Das bedingt aber, daß die fünfgliedrige Seitenkette, die ebenfalls mit C-4 verknüpft ist, sich in axialer Stellung befindet. Im Bereich zwischen $\delta = 2,6$ ppm und $\delta = 2,18$ ppm finden sich die Signale von C—H (6)

und C—H (9a). Ihre Lage bei hohem Feld weist auf axiale Stellung hin. Das entspricht aber bis auf die Konfiguration an C-2' der Struktur des Hydrolyseprodukts des Porantherilidins (Porantherilidinalkohol). Tatsächlich zeigt ja auch das IR-Spektrum von **17** im Gegensatz von dem von **16** nur äußerst geringe Abweichungen vom IR-Spektrum des Porantherilidinalkohols.

Damit erscheint die Struktur von **17** als *Epiporantherilidin*-Alkohol gesichert. Dessen invertierende Veresterung führt zu Porantherilidin: Zu diesem Zweck wird der Alkohol **17** in einem Benzol/*THF*-Gemisch mit Triphenylphosphan und einem Überschuß von Benzoesäure versetzt. Zu diesem Gemisch wird Azodicarbonsäurediethylester bei Raumtemperatur zugetropft. Nach dem Auftrennen des erhaltenen Reaktionsgemisches zuerst an Kieselgel mit Essigester, dann an Aluminiumoxid mit Toluol/Essigester als Laufmittel wird neben größeren Mengen Ausgangsmaterial **17** eine Verbindung erhalten, die in ihren spektroskopischen Daten mit den spektroskopischen Daten des aus *Poranthera corymbosa* isolierten Porantherilidin völlig übereinstimmt.

So finden sich als charakteristische Banden im IR-Spektrum neben der Schwingung der Carbonylband bei 1718 cm^{-1} bei 3070 cm^{-1} die C—H-Schwingungen der Wasserstoffatome am Aromaten, bei 2790 cm^{-1} und 2720 cm^{-1} die *Bohlmann*-Banden und bei 1604 und 1585 cm^{-1} die Kohlenstoffschwingungen des Aromatenanteils. Im Protonenresonanzspektrum findet man neben den Signalen der aromatischen Wasserstoffatome bei $\delta = 8,05$ und $\delta = 7,5$ ppm bei $\delta = 5,21$ ppm das Signal jenes Wasserstoffatoms, das an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden ist wie die Benzoatgruppe. Bei $\delta = 3,32$ ppm kann das Wasserstoffatom, das an jenes Kohlenstoffatom des Chinolizidinrings gebunden ist, an dem auch die fünfgliedrige Seitenkette hängt, gefunden werden. Die Lage dieses Signals bei tiefem Feld zeigt, daß die fünfgliedrige Seitenkette axiale Stellung einnimmt. Dagegen befindet sich das Signal des Wasserstoffs, der an dasselbe Kohlenstoffatom wie die Methylgruppe geknüpft ist, bei $\delta = 2,4$ ppm. Das heißt, daß die Methylgruppe äquatoriale Lage einnehmen muß. Bei $\delta = 2,3$ ppm erscheint als letztes der Signale der zum Stickstoff α -ständigen Wasserstoffatome C—H (9'a). Das Dublett der Signale der Wasserstoffe der Methylgruppe liegt bei $\delta = 1,08$ ppm.

Die Fragmentierungen im Massenspektrometer entsprechen denen, die *Lamberton et al.*¹ in ihrer Arbeit angeben. Das synthetische (\pm)-Porantherilidin zeigt sowohl auf Aluminiumoxid beschichteten Platten wie auch auf Kieselgeldünnschichtplatten identische *Rf*-Werte wie der Naturstoff.

Damit ist bewiesen, daß der hier beschriebene Syntheseweg zu (\pm)-Porantherilidin führt.

Dank

Mein Dank gilt den Herren Dr. *E. Haslinger* und Dr. *W. Silhan* für die PMR-Messungen. Den Herren Dr. *A. Nikiforov*, *H. Bieler* und Frau *G. Fitz* für die Massenspektren und Herrn Dr. *A. Nikiforov* für die kapillargaschromato-

graphischen Untersuchungen. Herrn Prof. Dr. *E. Zbiral* habe ich für seine Unterstützung zu danken. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. *A. Lambertson* für die Überlassung von Porantherilidinhydrobromid und Porantherilidinalkohol zu Vergleichszwecken und der Übersendung von Kopien der Infrarot- und PMR-Spektren der genannten Substanzen.

Die 60 MHz NMR-Spektren wurden auf einem vom Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank (Projekt 996) zur Verfügung gestellten Gerät durchgeführt.

Der Fonds zu Förderung der wissenschaftlichen Forschung stellte den für gaschromatographische Voruntersuchungen verwendeten Gaschromatographen (Projekt 3306) und das für die 100 MHz NMR-Spektren benutzte Gerät zur Verfügung.

Experimenteller Teil

Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren und der ^{13}C -NMR-Spektren erfolgte auf einem Varian XL-100. Tetramethylsilan diente als interner Standard. Die Zuordnung der Signale und ihrer Kopplungskonstanten erfolgte auf Grund von Doppelresonanzversuchen. Die Infrarot-Spektren wurden mit Hilfe des Gerätes Infracord 237 (Perkin-Elmer) vermessen. Für die Massenspektren stand das Spektrometer CH-7 (Varian) zur Verfügung. Die Schmelzpunkte wurden auf einem Koflerapparat bestimmt und sind unkorrigiert. Für die Chromatographie wurden Stufensäulen verschiedener Größe verwendet. Als Adsorptientien dienten Kieselgel (Korngröße 0,063—0,200 mm, Merck) oder Aluminiumoxid nach Brockmann (Korngröße 0,063—0,200, Merck).

(±) 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxi)pentylchlorid

1,22 g 1-Chlor-4-hydroxypentan wurden in 3 ml trockenem Dimethylformamid mit 1,7 g *tert*-Butyldimethylchlorosilan und 1,5 g Imidazol versetzt¹³ und über Nacht bei Raumtemperatur unter wasserfreien Bedingungen gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und mehrmals mit Petrolether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der gesammelten Petroletherphase und dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert. Dabei wurde 1,9 g (80% der Theorie) 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxi)pentylchlorid als farblose Flüssigkeit (KP: 98 °C) erhalten.

IR (CH_2Cl_2): 2 950, 2 925, 2 830, 1 465, 1 375, 1 305, 1 245, 1 130, 1 085, 1 005, 835, 645.

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 3,9 ppm (sextett) J = 6 Hz (1 H) C—H (4); δ = 3,6 ppm (t) J = 6 Hz (2 H) C—H (1); δ = 2,15 ppm—1,2 ppm (unaufgelöst) (4 H) C—H (2), C—H (3); δ = 1,1 ppm (d) J = 6 Hz (3 H) C—H (5); δ = 0,9 ppm. (9 H) *tert*-butyl-H; δ = 0,05 ppm (s) (6 H) silylmethyl-H.

(±)-1-Hydroxy-2-*S**-[4'-*S**-*tert*-butyldimethylsilyloxi)pentyl]-piperidin (3)

(±)-1-Hydroxy-2-*S**-[4'-*R**-*tert*-butyldimethylsilyloxi)pentyl]-piperidin (4)

2,56 g 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxi)pentylchlorid wurde in 7 ml absolutem Ether gelöst. Ein Teil dieser Lösung wurde zu 280 mg Magnesiumspänen und einem Iodkristall zugegeben und bei Raumtemperatur heftig gerührt. (Die Reaktion startete erst nach Zugabe geringerer Mengen einer extern gestarteten Reaktion zwischen 1,2-Dibromethan und Magnesium in absolutem Ether.) Danach wurde die restliche Menge des gelösten 4-(*tert*-Butyldimethylsilyl-

oxi)pentylchlorid zuge tropft. Dabei wurde die Reaktion durch Erwärmen unter Rückfluß gehalten. Nach 6 h Kochen unter Rückfluß war die Reaktion weitgehend beendet. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde unter Rühren 1,1 g Piperidein-1-*N*-oxid¹¹, gelöst in 25 ml Ether absol., bei Raumtemperatur zuge tropft, und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde zu dem Reaktionsgemisch gesättigte Ammoniumsulfatlösung zugesetzt. Die Etherphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Etherlösungen wurden mit NaCl-gesättigtem Wasser nachgewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt an einer kurzen Kieselgelsäule mit Petrolether/Ethergemisch mit steigendem Ethergehalt als Eluens gereinigt. Dabei fallen zuerst geringe Mengen des Kopplungsproduktes [2,9-Di-(*tert*-butyldimethylsilyloxi)decan] an, dann 2,5 g reines **3** und **4** (77% der Theorie) als farbloses Öl. Das Diastereomergemisch **3** und **4** konnte weder durch Adsorptionschromatographie noch durch Kapillargaschromatographie getrennt werden.

IR (CH_2Cl_2): 3590, 3210 br., 2930, 2860, 1465, 1370, 1240, 1130, 1110, 1105, 1065, 1040, 1020, 1005, 960, 940, 880, 855, 805.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 8,05$ ppm (breit) (1 H) mit D_2O austauschbar O—H; $\delta = 3,8$ ppm (sextett) $J = 5,5$ Hz (1 H) C—H (4'); $\delta = 3,4$ ppm B-Teil eines ABXY-Systems $J_{AB} = 10,5$ Hz (1 H) C—H (6e); $\delta = 2,52$ ppm A-Teil des ABXY-Systems $J_{AB} = 10,5$ Hz, $J_{AX} = 10$ Hz, $J_{AY} = 4$ Hz (1 H) C—H (6a); $\delta = 2,35$ — $1,1$ ppm (unaufgelöst) (13 H); $\delta = 1,1$ ppm (d) $J = 5,5$ Hz (3 H) C—H (5'); $\delta = 0,9$ ppm (s) (9 H) *tert*-butyl-H; $\delta = 0,05$ ppm (s) (6 H) silylmethyl-H.

MS: 301 M^+ (0,2%), 244 (8%), 226 (23%), 170 (8%), 169 (17%), 152 (32%), 113 (14%), 110 (50%), 101 (16%), 100 (100%), 97 (20%), 96 (9%), 84 (98%), 83 (10%), 82 (18%), 75 (72%), 73 (42%), 55 (30%), 41 (30%).

Oxidation und anschließende Cyclisierung von **3** und **4**.

3 g von **3** und **4** wurden in 35 ml alkoholfreiem CHCl_3 gelöst und unter starkem Rühren bei 45°C mit 2,4 g gelbem Quecksilberoxid versetzt. Nach 5 h wurde über Celite abfiltriert und mit CHCl_3 nachgewaschen. Dann wurde diese Lösung auf etwa 40 ml eingengt. Ein kleiner Anteil dieser Lösung wurde vom Chloroform befreit und ein ¹H-NMR-Spektrum gemessen. Aus der Integration dieses Spektrums ergab sich ein Verhältnis von 1 Teil (\pm)-6-*S**-[4'-*S**-*tert*-Butyldimethylsilyloxi]pentyl]piperidein-1-*N*-oxid (**6**) und (\pm)-6-*S**-[4'-*R**-*tert*-Butyldimethylsilyloxi]pentyl]piperidein-1-*N*-oxid (**7**) und 2,8—3 Teilen (\pm)-2-1-(4'-*tert*-Butyldimethylsilyloxi]pentyl]piperidein-1-*N*-oxid (**5**). Die 40 ml Chloroformlösung von **5**, **6** und **7** wurde mit 2 g Penten-1 versetzt und 135 h bei 48°C belassen. Dann wurde das überschüssige Penten und Chloroform im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und das erhaltene Rohgemisch über eine kurze Kieselgelsäule mit Ether filtriert. Dabei erhielt man 1,18 g unreines (\pm)-2-*S**-Propyl-7-*S**-[4'-*S**-*tert*-butyldimethylsilyloxi]pentyl]-3a-*S**-3a-*H*-hexahydropyridino[1,2-*b*]isoxazol (**8**) und (\pm)-2-*S**-Propyl-7-*S**-[4'-*R**-*tert*-butyldimethylsilyloxi]pentyl]-3a-*S**-3a-*H*-hexahydropyridino[1,2-*b*]isoxazol (**9**). Danach wurde die Säule mit Methanol eluiert. Aus dieser Methanolfraction konnte durch Abdestillieren des Lösungsmittels 2,15 g **5** als gelbes Öl gewonnen werden.

Spektroskopische Daten von **5**:

IR (CHCl_3): 2980 sh, 2970, 2930, 2480 (breit), 1615, 1475, 1470, 1450,

1380, 1365, 1260, 1190, 1160, 1140, 1105, 1085, 1070, 1050, 1020, 1005, 900, 840, 805.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,75 ppm (m) w_{1/2} = 14 Hz (3 H) C—H (6), C—H (4'); δ = 2,5 ppm (4 H) C—H (3), C—H (1'); δ = 2,1—1,3 ppm (8 H) C—H (4), C—H (5), C—H (2'), C—H (3'); δ = 1,1 ppm (d) J = 6 Hz (3 H) C—H (5'); δ = 0,9 ppm (s) (9 H) *tert*-butyl-H; δ = 0,05 ppm (s) (6 H) silylmethyl-H.

MS: 299 (2%) M⁺, 284 (3%), 282 (8%), 243 (7%), 242 (36%), 240 (15%), 226 (34%), 212 (6%), 185 (18%), 170 (32%), 168 (5%), 167 (9%), 166 (8%), 159 (8%), 152 (67%), 124 (20%), 113 (18%), 111 (13%), 110 (27%), 97 (62%), 96 (25%), 82 (11%), 75 (100%), 73 (56%), 59 (31%), 43 (16%), 41 (38%), 32 (27%), 28 (119%).

Die 1,18 g unreines **8** und **9** werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether:Ether (4:1) als Eluens gereinigt, dabei konnten 880 mg reines Diastereomergemisch als leicht gelbliches Öl gewonnen werden (24% ausgehend von **3** und **4**). **8** und **9** konnten weder durch Adsorptionschromatographie noch durch Kapillargaschromatographie getrennt werden.

Spektroskopische Daten von **8** und **9**:

IR (CH₂Cl₂): 2980 sh, 2970, 2940, 2860, 1465, 1460 sh, 1450, 1440, 1405 w, 1375, 1360, 1350 sh, 1245, 1135, 1090, 1070, 1050, 1020, 1010, 990, 955, 945, 915, 895, 840, 810, 785, 660.

¹H-NMR (CDCl₃): Die Signale sind unscharf, weil die Koaleszenztemperatur der Stickstoffinversion über Raumtemperatur liegt. δ = 4,25 ppm (m) (1 H) C—H (2); δ = 3,8 ppm (sextett) J = 6,5 Hz (1 H) C—H (4'); δ ≅ 3,5 ppm (m) (1 H) C—H (3a); δ = 2,5 ppm (m) (1 H) C—H (7); δ = 2,3 ppm 6-Liniensignal J_{3,3} = 11,5 Hz, J_{3,3a} = 10 Hz, J_{3,2} = 11 Hz (1 H) C—H (3); δ = 2,05 ppm—1,15 ppm (un aufgelöst) (17 H); δ = 1,1 ppm (d) J = 6,5 Hz (3 H) C—H (5'); δ = 0,9 ppm (12 H) C—H (3'') und *tert*-butyl-H; δ = 0,05 ppm (s) (6 H) silylmethyl-H.

MS: 369 (9%) M⁺, 354 (4%), 312 (8%), 242 (21%), 226 (32%), 169 (74%), 168 (100%), 152 (16%), 124 (11%), 115 (10%), 110 (11%), 101 (8%), 96 (24%), 84 (13%), 83 (16%), 82 (38%), 81 (20%), 75 (100%), 73 (78%), 67 (43%), 54 (71%), 41 (68%).

Reduktion des (±)-2-[(4'-tert-butyl)dimethylsilyloxi]pentyl]piperidin-1-N-oxid (5)

Das isolierte **5** (2,15 g) wurde in 40 ml Methanol gelöst und bei 0 °C unter Rühren mit einem Überschuß von Natriumborhydrid versetzt und weitere drei h bei 0 °C gerührt. Dann wurde dem Reaktionsgemisch NaCl gesättigtes Wasser zugesetzt und mehrmals gegen Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Petrolether:Ether (1:2) als Eluens chromatographiert. Dabei konnten 1,8 g **3** und **4** (84% der Theorie) zurückgewonnen werden.

(±)-2-S*-Propyl-7-S*-(4'-S*-hydroxypentyl)-3a-S*-3a-H-hexahydropyridino-[1,2-b]isoxazol (**10**)

(±)-2-S*-Propyl-7-S*-(4'-R*-hydroxypentyl)-3a-S*-3a-H-hexahydropyridino-[1,2-b]isoxazol (**11**)

1,5 g **8** und **9** wurden in 75 ml 0,1 M-Tetrabutylammoniumfluoridlösung in absolutem Tetrahydrofuran gelöst und 60 h bei 45 °C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und 5mal mit Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten Etherphasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt. Das erhaltene Produkt wurde an Kieselgel mit Essigester:Benzol (4:1) als Laufmittel chromatographiert.

Dabei wurden 0,972 g **10** und **11** (94% der Theorie) als farbloses viskoses Öl erhalten.

Die beiden Diastereomeren **11** und **10** waren weder durch Adsorptionschromatographie noch durch Kapillargaschromatographie zu trennen.

IR (CH_2Cl_2): 3 610, 3 440 (breit), 3 040, 2 940, 2 870, 1 465, 1 380, 1 345, 1 275, 1 130, 955, 935, 910, 825.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,28$ ppm (m) (1 H) C—H (2); $\delta = 3,78$ ppm (sextett) $J = 6$ Hz (1 H) C—H (7); $\delta = 2,35$ ppm (m) (1 H) mit D_2O austauschbar O—H; $\delta = 2,3$ ppm 6 Liniensignal $J_{3,3} = 11,5$ Hz, $J = 3,3a = 10$ Hz, $J_{3,2} = 11,5$ Hz (1 H) C—H (3); $\delta = 2,05$ ppm—1,15 ppm unaufgelöst (17 H); $\delta = 1,15$ ppm (d) $J = 6,0$ Hz (3 H) C—H (5'); $\delta = 0,9$ ppm (m) (3 H) C—H (3'').

MS: 255 M^+ (3%), 169 (24%), 168 (100%), 152 (5%), 136 (7%), 96 (12%), 82 (19%), 69 (11%), 67 (20%), 55 (35%), 41 (41%).

(\pm)-2-*S**-Propyl-10-*S**-methyl-3a-*S**-3a-*H*-6a-*S**-11-*S**-decahydroisoxazolo-
[2,3-*e*]chinolizinium methylsulfonat (**14**)

(\pm)-2-*S**-Propyl-10-*R**-methyl-3a-*S**-3a-*H*-6a-*S**-11-*S**-decahydroisoxazolo-
[2,3-*e*]chinolizinium methylsulfonat (**15**)

972 mg **10** und **11** wurden in 15 ml absolutem Pyridin gelöst und bei -15°C unter Rühren 600 mg Methansulfonylchlorid zugegeben. Dann wurde das Reaktionsgemisch 7 h bei 3°C gerührt. Darauf wurde das Gemisch auf eisgekühlte Bicarbonatlösung gegossen und mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphasen wurden mit Wasser nachgewaschen, mit Magnesiumsulfat bei 0°C getrocknet und dann eingedampft, mit Toluol versetzt um letzte Reste Pyridin zu entfernen, nochmals bei etwa 70°C im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt ist nicht mehr in Ether löslich. Es wurde in Wasser aufgenommen und 2mal gegen Ether ausgeschüttelt. Dann wurde die wäßrige Phase eingedampft. Das erhaltene Produkt bestand zu mehr als 80% aus **15** und zu über 15% aus **14**.

Die Bicarbonatlösung wurde ebenfalls eingedampft, und der Rückstand mehrere Male mit heißem Chloroform verrührt und abdekantiert. Die gesammelten Chloroformlösungen wurden eingedampft und lieferten **14**, das aus Tetrachlorkohlenstoff und Spuren Methylenchlorid auskristallisiert werden konnte. Die Substanz ist über 100°C nicht stabil und geht in eine bisher nicht untersuchte Substanz über.

IR (CHCl_3): 3 660, 3 340 breit, 3 200, 3 040, 2 960, 2 880, 1 465, 1 390, 1 280, 1 200, 1 135, 1 115, 1 070, 1 040, 1 005, 975, 940, 870.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,85$ ppm (m) (1 H) C—H (2); $\delta = 4,7$ —4,2 ppm unaufgelöst (3 H) C—H (3 a), C—H (6 a), C—H (10); $\delta = 3,18$ ppm 8 Liniensignal $J = 13$ Hz, $J = 10,5$ Hz, $J = 8,3$ Hz C—H (3) (1 H); $\delta = 2,7$ ppm CH_3SO_3^- —H; $\delta = 2,6$ —1,2 ppm unaufgelöst mit Ausnahme von $\delta = 1,45$ (d) $J = 6$ Hz (3 H) CH_3 —C(10)—H; $\delta = 0,97$ ppm (3 H) C—H (3').

Substanz **15** konnte bisher nicht vollständig gereinigt werden.

IR (CHCl_3): 3 670, 3 410 breit, 3 040, 2 930, 2 880, 1 460, 1 390, 1 320, 1 305, 1 270, 1 170, 1 035, 970, 940, 865.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,65$ ppm (m) (2 H) C—H (3 a) oder C—H (6 a); $\delta = 4,1$ ppm (m) (2 H) C—H (3 a) oder C—H (6 a), C—H (10); $\delta = 3,1$ ppm mit D_2O austauschbar (Hydratwasser, siehe auch IR); $\delta \cong 3$ ppm C—H (3) (teilweise verdeckt); $\delta = 2,7$ ppm CH_3SO_3^- —H; $\delta = 2,7$ —1,0 ppm unaufgelöst mit Ausnahme von $\delta = 1,8$ ppm (d) $J = 7,5$ Hz (3 H) CH_3 —C(10)—H; $\delta = 0,95$ ppm (m) (3 H) C—H (3').

(±)-4-*S**-(2-*S**-hydroxypentyl)-6-*S**-methyloctahydro-9*a*-*R**-9*a*-*H*-chinolizin (**16**)

230 mg rohes **14** wurden in 25 ml Tetrahydrofuran (absol.) gelöst und mit einem Überschuß von Lithiumaluminiumhydrid 6 h unter Rückfluß gekocht. Dann wurde mit gesättigter wäßriger Ammonsulfatlösung das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zerstört und das Gemisch 6mal gegen Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten Etherphasen wurden mit NaCl-gesättigtem Wasser nachgewaschen und dann mit Magnesiumsulfat getrocknet. Darauf wurde der Ether abgedampft und das Rohgemisch an Aluminiumoxid mit Chloroform:Methylenchlorid (1:2) chromatographiert. Dabei konnten 100 mg reines **16** eluiert werden.

IR (CH₂Cl₂): 3 160 breit (3 500—2 500), 3 045, 2 940, 2 870, 1 465, 1 445, 1 380 sh, 1 370, 1 335, 1 210, 1 190, 1 140, 1 110, 1 075, 1 050, 1 035, 1 025, 990, 960, 880, 855, 835, 810, 620.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,3 ppm w_{1/2} = 30 Hz mit D₂O austauschbar (1H) O—H; δ = 3,9 ppm (m) (1H) C—H (2'); δ ≅ 3,65 ppm C—H (4); δ = 3,45 ppm (m) (1H) C—H (9a); δ = 3,15 ppm (m) (1H) C—H (6); δ = 2,55 ppm 7 Liniensignal $J_{1',4} = 14$ Hz, $J_{1',1'} = 11$ Hz, $J_{1',2'} = 4$ Hz (1H) C—H (1'); δ = 2,2—0,8 ppm unaufgelöst mit Ausnahme von δ ≅ 1,2 ppm $J_{1',1'} = 11$ Hz, ($J_{1',2'} ≅ 4$ Hz, $J_{1',4} ≅ 4$ Hz) (1H) C—H (1'); δ = 1,18 ppm (d) $J = 6$ Hz (3H) CH₃C(6)—H.

MS: 239 (2%) *M*⁺, 224 (3%), 206 (5%), 196 (8%), 166 (2%), 153 (12%), 152 (100%), 138 (7%), 136 (5%), 124 (5%), 97 (3%), 96 (4%), 69 (5%), 55 (15%), 43 (5%), 41 (12%), 32 (13%), 28 (60%).

(±)-4-*S**-(2'-*S**-hydroxypentyl)-6-*R**-methyloctahydro-9*a*-*R**-9*a*-*H*-chinolizin (**17**) (*Epiporanthelidinalkohol*)

0,5 g rohes **15** wurden in 25 ml absolutem THF gelöst und mit einem Überschuß von Lithiumaluminiumhydrid (100 mg) 5 h unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit gesättigter wäßriger Ammoniumsulfatlösung zerstört. Das Gemisch wurde 6mal mit Ether ausgeschüttelt. Die gesammelten Etherphasen wurden mit NaCl gesättigtem Wasser nachgewaschen. Dann wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das erhaltene Produkt wurde an Aluminiumoxid mit Chloroform:Methylenchlorid (2:1) chromatographiert. Dabei konnten 250 mg reines **17** erhalten werden. Das entspricht einer Ausbeute von 55% über 3 Stufen ausgehend von **10**.

IR (CH₂Cl₂): 3 615, 3 420 br, 3 015 w, 2 920, 2 800, 2 720, 2 630, 1 450, 1 370, 1 320, 1 280, 1 260, 1 190, 1 160, 1 140, 1 125, 1 105, 1 070, 1 055, 1 005, 975, 960, 940, 930, 905, 885, 845,

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,65 ppm (m) (1H) C—H (2'); δ = 3,3 ppm (m) (1H) C—H (4); δ = 2,6 ppm (m) (1H) mit D₂O austauschbar O—H; δ = 2,6—2,18 ppm (2H) C—H (6), C—H (9a); δ = 1,9—0,8 unaufgelöst mit Ausnahme von δ = 1,7 ppm $J_{1',4} = 7$ Hz, $J_{1',2'} = 7$ Hz, C—H (1'); δ = 1,08 ppm (d) $J = 6$ Hz (3H) CH₃—C(6)—H; δ = 0,94 ppm (m) (3H) C—H (5').

MS: 239 (6%) *M*⁺, 238 (3%), 224 (24%), 196 (4%), 166 (4%), 153 (61%), 152 (100%), 138 (48%), 136 (14%), 124 (12%), 110 (5%), 109 (4%), 108 (5%), 98 (10%), 97 (9%), 96 (10%), 84 (10%), 82 (15%), 81 (10%), 69 (15%), 67 (23%), 56 (18%), 55 (50%), 54 (11%), 53 (8%), 43 (18%), 42 (18%), 41 (40%), 28 (58%).

(\pm)-Porantherilidin = (\pm)-1-*R**-(6'-*R**-methyloctahydro-9'*a*-*R**-*H*-chinolizin-4'-*S**-ylmethyl)butylbenzoat (18)

171 mg **17** und 246 mg Triphenylphosphan wurden mit 3 ml absolutem Benzol und 1 ml absolutem *THF* versetzt, dazu wurden 160 mg Benzoesäure, gelöst in 2 ml Benzol, unter Rühren zugetropft. Nach 20 min wurden zu diesem Gemisch langsam 166 mg Azodicarbonsäurediethylester, gelöst in 1 ml absolutem Benzol, zugetropft. Dieses Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand über eine kurze Kieselsäule mit Essigester filtriert. Dabei fiel zuerst Hydrazodicarbonsäurediethylester an, dann folgte **18** verunreinigt mit Triphenylphosphanoxid. Das Ausgangsmaterial **17** wurde durch Zusatz von Methanol eluiert. Das unreine **18** wurde an einer Aluminiumoxidsäule mit Toluol:Essigester (15:1) als Laufmittel chromatographiert. Dabei konnten 81 mg reines **18** erhalten werden (33% der Theorie). Daneben konnten 70 mg **17** rückgewonnen werden.

IR (CCl_4): 3070, 2985, 2965, 2865, 2790, 2720, 1718, 1604, 1585, 1490, 1465, 1450, 1375, 1360, (1340), 1314, 1270, 1250, 1220, 1175, 1160, 1135, 1110, 1100 sh, 1070, 1055, 1047, 1025, 1010, 993, 960, 940, 928, 905, 893, 855, 835, 707, 685, 670.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,05$ ppm (m) (2 H) und $\delta \cong 7,5$ ppm (m) (3 H) Aromaten-H; $\delta = 5,21$ ppm (m) (1 H) C—H (1); $\delta = 3,32$ ppm (m) (1 H) C—H (4'); $\delta \cong 2,4$ ppm (m) (1 H) C—H (6'); $\delta \cong 2,3$ ppm (m) (1 H) C—H (9a'); $\delta \cong 1,9$ ppm (m) (1 H) C—H (1''); $\delta = 2,0$ — $1,1$ ppm unaufgelöst (18 H); $\delta = 1,08$ ppm (d) $J = 6$ Hz (3 H) CH_3 —C(6')—H; $\delta = 0,95$ ppm (m) (3 H) C—H (4).

MS: 343 (2,5%) M^+ , 329 (3,5%), 328 (14,5%), 222 (1%), 220 (2%), 206 (3%), 153 (100%), 138 (2%), 136 (5%), 124 (2,5%), 122 (2%), 119 (2,5%), 117 (2,5%), 105 (8%), 84 (2,5%), 82 (3%), 81 (2,5%), 79 (1,5%), 77 (6%), 69 (4%), 67 (6%), 56 (3,5%), 55 (9%), 41 (5,5%), 28 (8%).

Hochaufgelöstes Massenspektrum: Ber. 343,251¹. Gef. 343,250⁵.

Literatur

- 1 S. R. Johns, J. A. Lambertson, A. A. Sioumis und H. Soares, Austr. J. Chem. **27**, 2025 (1974).
- 2 W. A. Denne, J. Cryst. Mol. Struct. **3**, 367 (1973).
- 3 E. X. Albuquerque, E. A. Barnard, T. H. Chiu, A. J. Lapa, J. O. Dolly, S.-E. Janssen, J. W. Daly und B. Witkop, Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) **70**, 949 (1973); A. T. Eldefrawi, M. E. Eldefrawi, E. X. Albuquerque, A. C. Oliveira, N. Mansour, M. Adler, J. W. Daly, G. B. Brown, W. Burgermeister und B. Witkop, Proc. Nat. Acad. Sci. (USA) **74**, 2172 (1977).
- 4 W. Burgermeister, W. L. Klein, M. Nirenberg und B. Witkop, Molecular Pharmacology **14**, 751 (1978).
- 5 Die Synthese des Dihydroadalin wird im Rahmen der Synthese des (\pm)-Adalin in Kürze publiziert.
- 6 H. Booth, J. H. Little und J. Feeney, Tetrahedron **24**, 279 (1967); R. R. Fraser, T. Grindley und S. Passananti, Canad. J. Chem. **53**, 2475 (1975); K. Fuji, K. Ichikawa und E. Fujita, Tetrahedron Lett. **1979**, 361.
- 7 J. J. Tufariello, Sk. Asrof Ali, Tetrahedron Lett. **1978**, 4647.
- 8 O. Mitsunobu und M. Eguchi, Bull. Chem. Soc. Jpn. **44**, 3427 (1971); O. Mitsunobu und M. Yamada, Bull. Chem. Soc. Jpn. **40**, 2380 (1967); A. K.

- Bose, Bansi Lal, W. A. Hoffman III* und *M. S. Manhas*, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1619; *H. Loibner* und *E. Zbiral*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 2100 (1976).
- ⁹ *C. A. Grob* und *P. W. Schiess*, *Angew. Chem.* **79**, 1 (1967); *C. A. Grob*, *Angew. Chem.* **81**, 543 (1969).
- ¹⁰ *J. J. Tufariello* und *J. J. Tegeler*, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4037.
- ¹¹ *E. Gössinger*, *R. Imhof* und *H. Wehrli*, *Helv. Chim. Acta* **58**, 96 (1975).
- ¹² *R. Huisgen*, *H. Seidl* und *I. Brüning*, *Chem. Ber.* **102**, 1102 (1969).
- ¹³ *E. J. Corey* und *A. Venkateswarlu*, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 6190 (1972).
- ¹⁴ *W. Oppolzer*, *M. Petrzilka*, *J. Amer. Chem. Soc.* **98**, 6722 (1976).
- ¹⁵ *F. Bohlmann*, *Angew. Chem.* **69**, 641 (1957); *T. A. Crabb*, *R. F. Newton* und *D. Jackson*, *Chem. Rev.* **71**, 109 (1971).