

Synthese von (\pm)-Adalin

Edda Gössinger^{a,*} und Bernhard Witkop^b

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

^b Laboratory of Chemistry, National Institutes of Arthritis, Metabolism and
Digestive Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20014, U.S.A.

(Eingegangen 11. Februar 1980. Angenommen 27. Februar 1980)

Synthesis of (\pm)-Adaline

The synthesis of the title compound is described in detail.

[*Keywords:* (\pm)-Adaline, synthesis; Intramolecular 1,3-dipolar addition].

Einleitung

Adalin (1-Pentyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-on, **1**) ist das Abwehrsekret des europäischen Marienkäfers *Adalia bipunctata* L.¹, das von *Tursch*, *Braekman* und Mitarbeitern isoliert wurde. Die Strukturaufklärung dieses Naturstoffes durch dieselben Autoren beruht auf spektroskopischen Daten, Röntgenstrukturanalyse und chemischen Umwandlungen² sowie auf einer Synthese³.

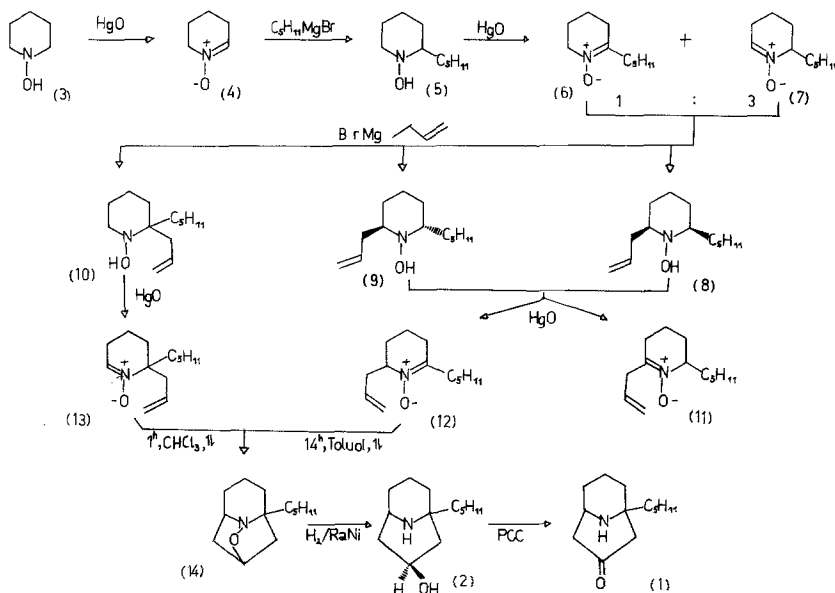
Die Ähnlichkeit des Reduktionsproduktes des Adalins, Dihydroadalin [(1*R*,3*S*)-1-Pentyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol] (**2**) mit neurophysiologisch aktiven Alkaloiden wie den Tropaalkaloiden⁴ und den Histrionicotoxinen⁵ bewog uns, eine Synthese des Adalins über die Zwischenstufe des Dihydroadalins aufzubauen.

Synthese

Als günstigster stereoselektiver Weg erwies sich dafür die 1,3-dipolare intramolekulare Cycloaddition eines Nitrons an eine endständige Doppelbindung⁶⁻⁸.

Als Ausgangsmaterial wurde 1-Hydroxypiperidin (**3**) gewählt, das mit gelbem Quecksilberoxid in Chloroform zum Nitron **4**⁸ oxidiert

wurde. Das Oxidationsprodukt wurde mit Pentylmagnesiumbromid in absolutem Ether in 70% Ausbeute zu 1-Hydroxy-2-pentylpiperidin (**5**) umgesetzt. Dieses Hydroxylamin ergab bei der Oxidation mit gelbem Quecksilberoxid die Nitrone **6** und **7** im Verhältnis 1:3. Wegen der Instabilität von **6** chromatographischen Bedingungen gegenüber wurde das Rohgemisch in absolutem Ether zu einer etherischen Lösung von Allylmagnesiumbromid⁹ zugetropft. Dabei wurden 2 β -Allyl-1-hydroxy-6 β -pentylpiperidin (**8**) und 2 β -Allyl-1-hydroxy-6 α -pentylpiperidin (**9**) und 2-Allyl-1-hydroxy-2-pentylpiperidin (**10**) gebildet. Die Strukturzuordnung dieser Hydroxylamine konnte nach erfolgter chromatographischer Trennung an Kieselgel mit Ether:Hexan-Gemischen auf Grund der NMR-spektroskopischen Daten vorgenommen werden. So zeigte die kristalline Verbindung **8** neben den Signalen der Olefinprotonen bei $\delta = 5,8$ ppm und $\delta = 5,05$ ppm und dem des austauschbaren Hydroxyprotons kein Signal mit δ -Werten über 2,7 ppm. Das aber spricht für eine axiale Lage der beiden zum Stickstoffatom α -



ständigen Wasserstoffatome am Piperidinring. Dagegen können bei den N-Hydroxypiperidinen **9** und **10** die Signale der zum Stickstoff α -ständigen Wasserstoffatome gemeinsam bei etwa 3 ppm gefunden werden. Die Unterscheidung zwischen **9** und **10** erfolgte auf Grund des Signals des Allylprotons, das im Spektrum von **10** als Dublett mit long-range Kopplung bei $\delta = 2,38$ ppm erscheint, während die entsprechen-

den Protonen von **9** als Multipletts mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung gefunden werden. Zusätzlich wurde diese Strukturzuordnung durch das Mengenverhältnis von **9:10** < 1:10 und die zu besprechenden Oxidationsprodukte der einzelnen N-Hydroxypiperidine bestätigt. Weil die Hydroxylamine nur unter Verlusten chromatographisch aufzutrennen sind, ist es günstiger, das Gemisch aus **8**, **9** und **10** zu oxidieren. Dabei erhält man die Nitrone **11**, **12** und **13**. Auch hier erfolgte die Zuordnung der Struktur hauptsächlich auf Grund der NMR-spektroskopischen Daten. So zeigt **11** neben den Signalen der Olefinprotonen bei $\delta = 4,37$ ppm ein durch long-range Kopplung aufgespaltenes Duplett, das den beiden allylischen Protonen entspricht. Das Signal des zum Stickstoffatom α -ständigen Wasserstoffatoms findet sich bei $\delta = 3,85$ ppm. Im Spektrum von **12** dagegen erscheint neben den Signalen der olefinischen Protonen und dem zum Stickstoffatom α -ständigen Proton ($\delta = 3,8$ ppm) das Signal der allylischen Protonen bei $\delta = 2,98$ ppm (d. i. eine gegenüber **11** um 1,4 ppm nach höherem Feld verschobene Lage). Die Nitrone **11** und **12** entstanden bei der Oxidation von reinem Hydroxylamin **8** und bei der Oxidation eines Gemisches aus **9** und **10** neben **13**; **11** und **12** konnten durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden. Das Aldonitron **13**, das aus **10** entsteht, konnte nicht gereinigt werden, weil es chromatographischen Bedingungen gegenüber nicht stabil ist, und weil die Cyclisierung zu **14** schon bei Raumtemperatur abläuft. Die NMR-spektroskopischen Daten von **13** mit dem charakteristischen triplettischen Signal des zum Stickstoffatom α -ständigen Protons bei $\delta = 7,15$ ppm wurden dem Spektrum eines aus reinem **10** hergestellten **13** entnommen. Wiederum erwies es sich für die Synthese am günstigsten, das Gemisch der Nitrone gemeinsam umzusetzen. So führt Kochen unter Rückfluß in Toluol innerhalb von 14 h zur vollständigen Umsetzung von **12** und **13** in das Cyclisierungsprodukt **14**. Reines **13** konnte innerhalb einer Stunde durch Kochen in Chloroform weitgehend in **14** umgesetzt werden. Das isomere Nitron **12** dagegen benötigt auf Grund seiner größeren sterischen Hinderung (im Übergangszustand) höhere Temperaturen und wesentlich längere Reaktionszeiten (110 °C, 10 h). Das entstandene unpolare Isoxazolidin **14** kann sehr leicht durch Chromatographie an einer kurzen Kieselgelsäule mit Hexan-Ethergemischen als Laufmittel gereinigt werden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der angenommenen Struktur überein. So findet sich im Protonenresonanzspektrum bei $\delta = 4,47$ ppm das Signal des zum Sauerstoffatom α -ständigen Protons als Triplett. Das zum Stickstoffatom α -ständige Proton liefert bei $\delta = 3,6$ ppm ein Vielliniensignal mit den Kopplungen von $J_{7,8\beta} = 10,5$ Hz, $J_{7,8\alpha} = 5$ Hz und $J_{7,6\beta} = J_{7,6\alpha} = 3$ Hz.

Das Isoxazolidinderivat **14** konnte mit H_2 /*Raney*-Nickel in Ethanol

quantitativ zu Dihydroadalin **2** hydrogenolysiert werden. (\pm)-Dihydroadalin **2** ist eine farblose, kristalline Substanz, die bei 87 °C schmilzt.

Die spektroskopischen Daten entsprachen den Strukturvorstellungen: So zeigt das Protonenresonanzspektrum bei $\delta = 4,42$ ppm das Signal des Wasserstoffs in α -Stellung zum Sauerstoffatom als Multiplett. Bei $\delta = 4,2$ ppm erscheint ein Signal, das zwei Protonen entspricht, die mit D₂O austauschbar sind. Das zum Stickstoffatom α -ständige Wasserstoffatom gibt Anlaß zu einem Signal bei $\delta = 3,45$ ppm. Die gut aufgelösten Signale von C—H (2α) und C—H (4α) finden sich gemeinsam bei $\delta = 2,0$ ppm mit einer geminalen Kopplungskonstante von 14 Hz, einer vicinalen von 6 Hz und keiner ersichtlichen Kopplung zwischen C—H (5) und C—H (4α). Das Massenspektrum zeigt neben dem schwachen Molekularionpeak als Basispeak ein Bruchstück mit 112 Masseeinheiten, das einer Fragmentierung des ursprünglichen Piperidinringes und anschließender Abspaltung der C₅-Seitenkette entspricht. Das Infrarotspektrum ist mit Ausnahme der breiten Bande bei ungefähr 3370 cm⁻¹, die die N—H- und O—H-Schwingung anzeigt, recht uncharakteristisch.

Dihydroadalin wurde auf seine Auswirkung auf den muskarinischen Acetylcholinrezeptor untersucht. Dabei wurde eine etwas schwächere Wirksamkeit als die des Dihydroisohistrionicotoxins gefunden¹².

Dihydroadalin **2** konnte in 65% Ausbeute mit Pyridiniumchlorochromat 10 in die Titelverbindung **1** übergeführt werden. Die spektroskopischen Daten von (\pm)-Adalin entsprechen den von Braekman et al. beschriebenen. So zeigt das Protonenresonanzspektrum bei $\delta = 3,68$ ppm das Signal des zum Stickstoffatom α -ständigen Protons mit folgenden Kopplungskonstanten: $J_{5,4\beta} = 6$ Hz, $J_{5,4\alpha} = 2,5$ Hz, $J_{5,6\alpha} = J_{5,6\beta} = 2,5$ Hz. Bei $\delta = 2,58$ ppm erscheint als B-Teil eines ABXY-Systems das Signal des Protons C—H (4β) mit einer geminalen Kopplungskonstante von 16 Hz und einer vicinalen von 6 Hz. Das Signal des C—H (4α) ist der B-Teil des ABXY-Systems; er zeigt neben der geminalen Kopplungskonstante die vicinale (2,5 Hz) und eine long-range Kopplung mit C—H (2α). Die chemischen Verschiebungen von C—H (2α) und C—H (2β) liegen bei $\delta = 2,42$ ppm und $\delta = 2,18$ ppm. Das Infrarotspektrum zeigt die Carbonylbande bei 1705 cm⁻¹ und die Bande der N—H-Schwingung bei 3300 cm⁻¹. Das Massenspektrum zeigt neben dem Molekularionpeak bei 209 Masseeinheiten den Basispeak bei 153 Masseeinheiten.

Damit ist bewiesen, daß der hier beschriebene Syntheseweg zu (\pm)-Adalin führt. Wurden im Verlauf der Synthese die einzelnen Zwischenprodukte chromatographisch nicht aufgetrennt, so erhielt man ausgehend von 1-Hydroxypiperidin Adalin in einer Gesamtausbeute von 29,5% über 8 Stufen.

Dank

Unser Dank gilt den Herren Dr. *H. J. Yeh* und Dr. *E. Haslinger* für die PMR-Messungen. Den Herren Dr. *W. Landis* und *H. Bieler* möchten wir für die Massenspektren danken. *E. G.* dankt für ein Stipendium des United States Public Health Service in den Jahren 1974/1975, in denen der Großteil der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde.

Experimenteller Teil

Für allgemeine Bemerkungen vergleiche¹¹.

1-Hydroxy-2-pentylpiperidin (5)

9 g 1-Brompentan wurden in 25 ml absol. Ether langsam zu 1,5 g Magnesiumspänen in 3 ml Ether getropft. Dann wurde 1 h unter Rückfluß gekocht. Zu diesem Reaktionsgemisch wurden bei 0°C unter Rühren 5 g Piperidin-1-N-oxid⁸ in 30 ml absol. Ether langsam zugetropft. Dann wurde 3 h bei Zimmertemperatur gerührt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Darnach wurde wäßrige gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt. Die Etherphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase mehrmals mit Ether ausgeschüttelt und die gesammelten Etherphasen mit NaCl-gesättigtem Wasser gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das vom Ether befreite Rohprodukt wurde an einer Kieselgelsäule mit Hexan:Ether (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Dabei wurden 6 g **5** (70,5% der Theorie) als gelbliches Öl eluiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,8 ppm (m, breit) mit D₂O austauschbar (1H) O—H; δ = 3,35 ppm B-Teil eines ABXY-Systems $J_{6e,6a}$ = 11,5 Hz (1H) C—H (6e); δ = 0,9 ppm (m) (3H) C—H (5').

IR (CHCl₃): 3 200, 2 935, 2 860, 1 470, 1 455, 1 445, 1 380, 1 275, 1 230, 1 110, 1 065, 1 035, 990, 950, 885, 865, 830, 780, 760, 730, 670.

MS: 171 (M^+), 154, 140, 124, 113, 110, 100 (100%), 97, 84, 69, 55, 41, 29, 18.

Oxidation des 1-Hydroxy-2-pentylpiperidin (5) zu 6 und 7

6 g **5** wurden in 40 ml alkoholfreiem CHCl₃ unter Rühren bei Raumtemperatur langsam mit 10 g gelbem HgO versetzt. Dann wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und im Vakuum von CHCl₃ befreit. (Es ist günstig dabei auf ungefähr 80°C zu erhitzen, damit eventuell vorhandene Quecksilberaddukte zerstört werden.) Dabei entstanden 6-Pentylpiperidin-1-N-oxid (**6**) und 2-Pentylpiperidin-1-N-oxid (**7**) im Verhältnis 1:3. Das Verhältnis wurde mit Hilfe des NMR-Spektrums des Gemisches ermittelt, weil nur **6** bei δ = 7,4 ppm (t) J = 4 Hz das Signal des C—H (2) zeigt. Weitere spektroskopische Daten konnten nicht vermessen werden, weil **6** gegenüber den Bedingungen der Chromatographie nicht stabil ist. Dagegen kann **7** durch Chromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂ (6% CH₃OH) rein dargestellt werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,82 ppm (m) (2H) C—H (6); δ = 2,47 ppm (m) (4H) C—H (3) und C—H (1'); δ = 0,9 ppm (m) (3H) C—H (5').

IR (CHCl₃): 2 960, 2 940, 2 880, 1 710, 1 615, 1 465, 1 450, 1 380, 1 160, 1 085, 895, 660.

2 β -Allyl-1-hydroxy-6 β -pentylpiperidin (**8**),
 2 β -Allyl-1-hydroxy-6 α -pentylpiperidin (**9**) und
 2-Allyl-1-hydroxy-2-pentylpiperidin (**10**)

Zu 1 g Magnesiumspänen und einem Jodkristall in 35 ml absol. Ether wurden 2,5 ml einer Lösung von 3 g Allylbromid in 85 ml absol. Ether gegeben. Nachdem die Reaktion gestartet war, wurde der Rest der Lösung innerhalb von 4 h zugetropft. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurden 3,4 g des 1:3-Gemisches aus **6** und **7** in 70 ml absol. Ether bei Raumtemperatur zugesetzt. Dann wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde dem Reaktionsgemisch 15 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung zugesetzt, die Etherphase abgetrennt, die wäßrige Phase mit Ether ausgeschüttelt und die gesammelten etherischen Phasen mit gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das vom Ether befreite Rohgemisch wurde an Kieselgel mit Hexan:Ether (4:1) als Laufmittel chromatographiert. Dabei konnten 510 mg reines 2 β -Allyl-1-hydroxy-6 β -pentylpiperidin (**8**) als farblose Kristalle (Schmp. 57 °C) isoliert werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,85 ppm M-Teil eines ABMXY-Systems $J_{1',2'}^{\text{trans}} = 14$ Hz, $J_{1',2'}^{\text{cis}} = 10$ Hz, $J_{2',3'}$ = 7 Hz (1 H) C—H (2'); $\delta \approx 5,0$ ppm A- und B-Teil des ABMXY-Systems (2 H) C—H (1'); δ = 4,6 ppm (m) (1 H) mit D₂O austauschbar O—H; δ = 2,8—2,1 ppm (m) (4 H) C—H (2), C—H (6) und C—H (3'); δ = 0,88 ppm (m) (3 H) C—H (5').

IR (CHCl₃): 3 580, 3 300, 3 080, 2 920, 2 860, 1 645, 1 608, 1 465, 1 450, 1 385, 1 365, 1 350, 1 335, 1 310, 1 265, 1 160, 1 105, 1 095, 1 000, 918.

MS: 211 (*M*⁺), 193, 170 (100%), 164, 154, 152, 150, 140, 136, 124, 122, 110, 96, 82, 81, 69, 67, 55, 43, 41, 28, 18.

Die nächste Fraktion lieferte 420 mg 2-Allyl-1-hydroxy-2-pentylpiperidin (**10**) verunreinigt mit 2 β -Allyl-1-hydroxy-6 α -pentylpiperidin (**9**). Auf eine Reinigung von **9** mußte verzichtet werden, weil bei wiederholter Chromatographie die Anreicherung von **9** nur mit beträchtlichen Materialverlusten erreicht werden konnte. Das ¹H-NMR-Spektrum von **9** unterscheidet sich nur wenig von demjenigen von **10**. So ist das Signal des C—H (2') um ungefähr 0,15 ppm nach höherem Feld verschoben, und die beiden C—H (3') Wasserstoffatome liefern kein Duplett, sondern Multipletts bei unterschiedlicher chemischer Verschiebung.

Die letzte Fraktion enthielt 1,2 g reines 2-Allyl-1-hydroxy-2-pentylpiperidin (**10**) als leicht gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,0 ppm (m) (1 H) mit D₂O austauschbar O—H; δ = 5,95 ppm M-Teil eines ABMX₂-Systems $J_{2',1'}^{\text{trans}} = 15$ Hz, $J_{2',1'}^{\text{cis}} = 11$ Hz, $J_{2',3'}$ = 7,5 Hz (1 H) C—H (2'); $\delta \approx 5,05$ ppm A- und B-Teil des ABMX₂-Systems $J_{1',2'}^{\text{trans}} = 15$ Hz, $J_{1',2'}^{\text{cis}} = 11$ Hz, $J_{1',3'}$ = —2 Hz (2 H) C—H (1'); δ = 3,0 ppm (m) (2 H) C—H (6); δ = 2,38 ppm (d, long range) $J_{2',3'}$ = 7,5 Hz, $J_{1',3'}$ = —2 Hz (2 H) C—H (3'); δ = 0,88 ppm (m) (3 H) C—H (5').

IR (liq): 3 250, 3 080, 2 940, 2 870, 1 643, 1 475, 1 465, 1 455, 1 420, 1 385, 1 355, 1 260, 1 230, 1 190, 1 160, 1 135, 1 105, 1 040, 1 000, 915, 800, 725.

MS: 211 (*M*⁺), 194, 193, 192, 180, 170 (100%), 154, 152, 150, 140, 124, 122, 110, 97, 96, 82, 81, 69, 67, 56, 55, 43, 41, 28, 18.

Oxidation der Hydroxylamine (**8**), (**9**) und (**10**) zu **11**, **12** und **13**

Je 200 mg von **8**, einem Gemisch von **9** und **10** und reinem **10** wurden in je 10 ml CHCl₃ mit je 400 mg gelbem HgO unter heftigem Rühren versetzt. Nach jeweils 2 h wurde durch Celite filtriert und das erhaltene Reaktionsgemisch im Vakuum von

CHCl_3 befreit und an Kieselgel mit CH_2Cl_2 (4% CH_3OH) als Laufmittel chromatographiert. Bei der Behandlung von **8** wurde *2-Allyl-6-pentylpiperidin-1-N-oxid* (**11**) erhalten:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,85$ ppm M-Teil eines ABMX_2 -Systems (1 H) C—H (2'); $\delta \approx 5,05$ ppm A- und B-Teil des ABMX_2 -Systems (2 H) C—H (1'); $\delta = 4,37$ ppm (d, long range) $J_{2',3'} = 6$ Hz (2 H) C—H (3'); $\delta = 3,85$ ppm (1 H) C—H (6); $\delta = 0,9$ ppm (m) (3 H) C—H (5'). Gleichzeitig wurde *6-Allyl-2-pentylpiperidin-1-N-oxid* (**12**) isoliert:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,75$ (m) M-Teil eines ABMXY -Systems (1 H) C—H (2'); $\delta = 5,1$ ppm (m) A- und B-Teil des ABMXY -Systems (2 H) C—H (1'); $\delta = 3,8$ ppm (m) (1 H) C—H (6); $\delta = 2,98$ (m) $J_{3',3'} = 14$ Hz, $J_{3',6} = 5$ Hz, $J_{3',2'} = 6$ Hz (1 H) C—H (3'); $\delta = 2,5$ ppm (m) $w_{1/2} = 18$ Hz (5 H) C—H (3), C—H (3) und C—H (1').

IR (CHCl_3): 3080, 2960, 2940, 2880, 2870, 1715, 1645, 1600, 1475, 1385, 1210, 1165, 1000, 915, 730.

Daneben konnten noch zwei Produkte isoliert werden, die beim Erwärmen Hg freisetzen und dabei in die Verbindungen **11** bzw. **12** übergehen.

Das Gemisch aus **10** und **9** führte bei der Oxidation zu **11**, **12** und **13**. Nach der chromatographischen Trennung wurden allerdings nur **11** und **12** isoliert und das Cyclisierungsprodukt **14**.

Reines **10** lieferte *6-Allyl-6-pentylpiperidin-1-N-oxid* (**13**). **13** konnte durch Chromatographie nicht gereinigt werden, weil a) Aldonitrone gegenüber Chromatographie nicht stabil sind und b) die Cyclisierung zu **14** schon bei Zimmertemperatur abläuft und innerhalb von 2 Tagen beendet ist.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7,15$ ppm (t) $J = 5$ Hz (1 H) C—H (2); $\delta = 5,8$ ppm M-Teil eines ABMXY -Systems (1 H) C—H (2'); $\delta = 5,10$ ppm A- und B-Teil des ABMXY -Systems (2 H) C—H (1'); $\delta = 2,85$ ppm (m) $J_{3',3'} = 14$ Hz, $J_{2',3'} = 6$ Hz (1 H) C—H (3').

Hexahydro-2,7-methano-3a-pentylisoxazol[2,3-a]pyridin (**14**)

Cyclisierung von 12

12 wurde in Toluol gelöst und unter Rückfluß gekocht, bis auf der Dünnschichtplatte (Kieselgel) kein Nitron mehr sichtbar war (Reaktionsdauer 8—10 h).

Cyclisierung von 13

13 wurde 1 h in Chloroform unter Rückfluß gekocht. Dabei setzte sich **13** vollständig in **14** um. **14** kann durch Chromatographie an einer kurzen Kieselgelsäule mit Hexan:Ether (5:1) gereinigt werden. Dabei erhält man die sehr unpolare Substanz als gelbliches Öl.

Wird **14** aus **5** hergestellt, ohne daß die Zwischenprodukte durch Chromatographie aufgetrennt werden, sondern als Gemische eingesetzt werden, so erhält man, ausgehend von 4,1 g **5** 3,3 g **14** (66% der Theorie über 4 Stufen).

Die spektroskopischen Daten von **14**:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4,47$ ppm (t) $J_{2,3\beta} = J_{2,8\beta} = 5$ Hz (1 H) C—H (2); $\delta = 3,6$ ppm (m) $J_{7,8\beta} = 10,5$ Hz, $J_{7,8\alpha} = 5$ Hz, $J_{7,6\beta} = J_{7,6\alpha} = 3$ Hz (1 H) C—H (7); $\delta = 0,9$ ppm (m) (3 H) C—H (5').

IR (CHCl_3): 2960 sh, 2940, 2845, 1480, 1470, 1458, 1383, 1360, 1335, 1290, 1250, 1220, 1210, 1130, 1105, 1095, 1035, 950, 920, 895, 870, 855, 825, 800.

MS: 209 (M^+), 194, 192, 180, 168, 167, 166, 149, 148, 122, 112 (100%), 97, 96, 95, 81, 73, 67, 55, 44, 42, 28, 18.

(±)-(1R*,3S*)-1-Pentyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-ol (**2**) (Dihydroadalin)

265 mg **14** wurden in Ethanol gelöst und unter 1 atm H₂ mit Raney-Nickel als Katalysator hydrogenolysiert. Die Reaktion war nach 15 min beendet. Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand kristallisierte zu farblosen Nadeln, Schmp. 87 °C. Die Reaktion läuft quantitativ ab. Die Substanz kann an Kieselgel mit Benzol (gesättigt mit NH₃):CHCl₃:CH₃OH (10:7:3) chromatographiert werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,47 ppm (m) (1 H) C—H (3α); δ = 4,2 ppm (m) (2 H) mit D₂O austauschbar N—H und O—H; δ = 3,45 ppm (m) (1 H) C—H (5); δ = 2,0 ppm (m) $J_{2\alpha,2\beta} = J_{4\alpha,4\beta} = 14$ Hz, $J_{2\alpha,3} = J_{4\alpha,3} = 6$ Hz (2 H) C—H (2α) und C—H (4α); δ = 0,88 ppm (m) (3 H) C—H (5').

MS: 211 (M⁺), 194, 182, 168, 166, 155, 139, 125, 122, 112 (100%), 96, 82, 83, 70, 58, 57, 43, 41, 28, 18.

2 wurde durch Einleiten von gasförmiger HCl in die etherische Lösung in sein Hydrochlorid übergeführt und durch Kristallisieren aus Butanon-2 gereinigt. Dabei entstanden farblose Kristalle (Schmp. 190 °C unter Zersetzung).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9,25 ppm (m) (2 H) mit D₂O austauschbar N⁺—H; δ = 4,48 ppm (m) (1 H) C—H (3α); δ = 4,1 ppm (m) (1 H) mit D₂O austauschbar O—H; δ = 3,82 ppm (m) (1 H) C—H (5); δ = 2,25 ppm (m) $J_{2\alpha,2\beta} = J_{4\alpha,4\beta} = 14$ Hz, $J_{2\alpha,3} = J_{4\alpha,3} = 6$ Hz (2 H) C—H (2α) und C—H (4α); δ = 0,88 ppm (m) (3 H) C—H (5').

IR (CHCl₃): 3680, 3370 br, 2940, 2860, 2750, 1470, 1440, 1410, 1390, 1345, 1320, 1145, 1120, 1100, 1085, 1000, 950, 890, 865, 840.

(±)-1-Pentyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-on (**1**) (Adalin)

330 mg Pyridiniumchlorochromat wurden in 2 ml absol. CH₂Cl₂ suspendiert und dieser Suspension wurden 211 mg **2**, in 6 ml absol. CH₂Cl₂ gelöst, bei Zimmertemperatur unter Rühren zugesetzt. Nach 3 h Rühren bei Zimmertemperatur wurden 5 ml verdünnte wässrige Ammoniaklösung zugegeben. Die wässrige Phase wurde 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Aluminiumoxid mit Essigester als Laufmittel chromatographiert. Dabei wurden 135 mg (65% der Theorie) eluiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,68 ppm (m) $J_{5,4\beta} = 6$ Hz, $J_{5,4\alpha} = 2,5$ Hz, $J_{5,6\alpha} = J_{5,6\beta} = 2,5$ Hz (1 H) C—H (5); δ = 2,58 ppm A-Teil eines ABXY-Systems $J_{4\alpha,4\beta} = 16$ Hz, $J_{4\beta,5} = 6$ Hz (1 H) C—H (4β); δ = 2,36 ppm B-Teil des ABXY-Systems $J_{4\alpha,4\beta} = 16$ Hz, $J_{4\alpha,5} = 2,5$ Hz und $J_{4\alpha,2\alpha} = 1,2$ Hz (1 H) C—H (4α); δ = 2,42 ppm A-Teil eines ABX-Systems $J_{2\alpha,2\beta} = 16,5$ Hz, $J_{2,4} = 1,2$ Hz (1 H) C—H (2α); δ = 2,18 ppm B-Teil des ABX-Systems $J_{2\alpha,2\beta} = 16,5$ Hz (1 H) C—H (2β); δ = 0,9 ppm (m) (3 H) C—H (5').

IR (liq): 3300 br, 2970 sh, 2960, 2880, 2860, 1705, 1470, 1410, 1360, 1290, 1250, 1235, 1180, 1170, 1140, 1120, 1070, 995, 860.

MS: 209 (M⁺), 194, 180, 166, 153 (100%), 138, 124, 110, 96, 83, 82, 68, 67, 55, 41, 43, 28.

Ein Teil von **1** wurde in Ether gelöst und mit HCl-Gas behandelt. Dabei erhielt man (±)-Adalinhydrochlorid, das nach zweimaligem Auskristallisieren aus Diisopropylether bei 185—187 °C schmolz.

Literatur

- ¹ J. M. Pasteels, C. Deroe, B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloze und C. Hootele, *J. Insect Physiol.* **19**, 1771 (1973); W. A. Ayer und M. Browne, *Heterocycles* **7**, 685 (1977).
- ² B. Tursch, J. C. Braekman, D. Daloze, C. Hootele, D. Losman, R. Karlsson und J. M. Pasteels, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 201; und Zitate hierin.
- ³ B. Tursch, C. Chome, J. C. Braekman und D. Daloze, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **82**, 699 (1973).
- ⁴ G. Fodor in: *The Alkaloids*, Vol. IX. (R. H. F. Manske, Hrsg.), S. 246. New York: Academic Press. 1967.
- ⁵ E. X. Albuquerque, E. A. Barnard, T. H. Chiu, A. L. Lapa, J. O. Dolly, S.-E. Jansson, J. W. Daly und B. Witkop, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **70**, 949 (1973); T. Tokuyama, K. Uenoyama, G. Brown, J. W. Daly und B. Witkop, *Helv. Chim. Acta* **57**, 2597 (1974).
- ⁶ J. B. Bapat, D. St. C. Black, R. F. C. Brown und C. Ichlov, *Austr. J. Chem.* **25**, 2445 (1972).
- ⁷ J. J. Tufariello und E. J. Trybulski, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1973**, 720.
- ⁸ E. Gössinger, R. Imhof und H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **58**, 96 (1975); Sammelarbeiten über intramolekulare 1,3-dipolare Addition, die seit Fertigstellung der hier beschriebenen Adalinsynthese erschienen sind: A. Padwa, *Angew. Chem.* **88**, 131 (1976); W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **89**, 10 (1977); J. J. Tufariello, *Acc. Chem. Research* **12**, 396 (1979).
- ⁹ *Organic Synthesis*, Coll. Vol. V, 608.
- ¹⁰ E. J. Corey und J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647.
- ¹¹ E. Gössinger, *Mh. Chem.* **111**, 143 (1980).
- ¹² W. Burgermeister, W. L. Klein, M. Nirenberg und B. Witkop, *Molecular Pharmacology* **14**, 751 (1978); vgl. B. Witkop, *KAGAKU (Chemistry)* **8**, 605 (1977).