

Zur Autoxidation von cyclischen Iminen, I

Dieter Schumann*, Anneliese Naumann und Klaus-Peter Wirtz

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

Eingegangen am 5. Mai 1978

Cyclische Imine mit einem oder zwei tert. α -C-Atomen, z. B. **1a – d**, werden durch nichtsensibilisierten Sauerstoff oxidiert. Primär entstehen dabei meist instabile α -Iminohydroperoxide, die Folgereaktionen wie Umlagerung und Reduktion eingehen. Diese Verbindungen werden teilweise erneut oxidiert. Die Produkte der Autoxidation werden isoliert und ihre Konstitutionen ermittelt.

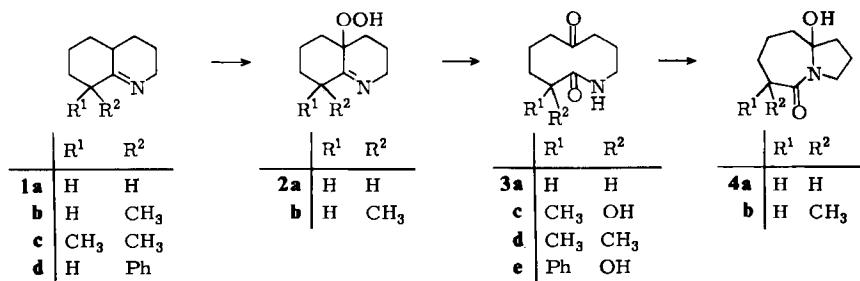
Autoxidation of Cyclic Imines, I

In a noncatalyzed reaction cyclic imines, e. g. **1a – d**, bearing one or two α -tert. carbon atoms are oxidized by molecular oxygen. Usually, the products are relatively unstable α -iminohydroperoxides, which are subject to further rearrangement or reduction. These compounds are partially further oxidized. The isolation of the products as well as their structure elucidation by spectroscopic methods are established.

Für die Oxidation von Ketonen und Verbindungen mit analogen funktionellen Gruppen durch Sauerstoff sind zahlreiche Beispiele bekannt. Ausgehend von den Untersuchungen von Witkop und Mitarb.¹⁾ bearbeiteten wir die Autoxidation von cyclischen Iminen.

Nach Witkop und Mitarb.¹⁾ wird Octahydrochinolin **1a** durch Sauerstoff zu einem kristallinen Hydroperoxid **2a** oxidiert. Diese Verbindung ist in kristalliner Form weitgehend stabil. In Lösung ist die Substanz instabil und liefert verschiedene Folgeprodukte. Durch Kontrolle der IR-Spektren konnte gezeigt werden, daß z. B. in wäßrigem Dioxan über ein instabiles Ketoamid **3a** durch intramolekulare Addition das Cyclo **4a** entsteht.

Schema 1



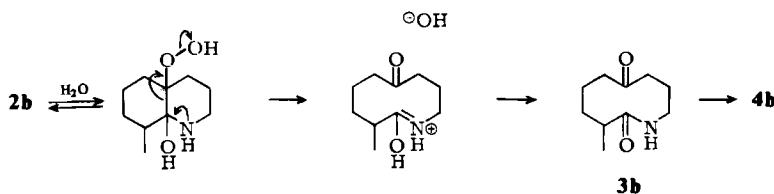
Durch weitere Substituenten und Veränderung der Ringgröße erwarteten wir Informationen über die Reaktivität von cyclischen Iminen gegenüber nichtsensibilisiertem

Sauerstoff und Aussagen über die Regiospezifität der Autoxidation. Das Imin **1a** reagiert unter Oxidation des tertiären „endo-cyclischen“ Wasserstoffs. Die α -ständigen sekundären Wasserstoffe, die „exo-cyclisch“ angeordnet sind, zeigen offenbar eine wesentlich geringere Reaktivität. Nach einem Vorschlag von Hawkins²⁾ wird die Autoxidation von Iminen als unkatalysierte Radikalkettenreaktion formuliert. Die Regiospezifität des Angriffs eines Sauerstoffmoleküls steht danach im Zusammenhang mit der Imin-Enamin-Tautomerie. Aus dem Imin **1a** können zwei isomere Enamine gebildet werden.

8-Methyloctahydrochinolin **1b** wurde in Essigsäure-ethylester unter Sauerstoff geführt. Bei 0°C entstand das kristalline Hydroperoxid **2b** neben weiteren Produkten. Bei Raumtemperatur unterbleibt die Kristallisation, denn **2b** geht Folgereaktionen ein. Zur Vereinheitlichung der Bedingungen der Autoxidation verschiedener Imine wurden alle Reaktionen bei Raumtemperatur durch Röhren unter Sauerstoff während vier Stunden und anschließendes 12stündiges Aufbewahren des Reaktionsansatzes ausgeführt. Die primär entstehenden Hydroperoxide gehen dann vollständig Umlagerungen oder Folgereaktionen ein. Aus dem Imin **1b** entstand ein komplexes Gemisch, aus dem durch chromatographische Auftrennung die Verbindungen **3c**, **4b**, **5a**, **5b**, **6a** und 8-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin erhalten wurden.

Das Cyclol **4b** sollte aus dem Hydroperoxid **2b** über das instabile Ketoamid **3b** entstehen. Zur Bildung des Ketolactams aus dem Hydroperoxid sind grundsätzlich drei Mechanismen zu diskutieren. Über ein Hydroperoxy-Anion kann ein Dioxetan entstehen, das zum Ketolactam zerfällt. Dioxetane werden als Zwischenprodukte bei der Oxidation von Enaminen mit photosensibilisiertem Sauerstoff nachgewiesen^{3, 4)}. Von Saito und Mitarb.⁵⁾ wird in der Indolreihe ein Mechanismus vorgeschlagen, der ohne direkte Beteiligung der Iminofunktion eine heterolytische Spaltung der Peroxidbindung mit anschließender Gerüstumlagerung zum Halbacetal annimmt. Wahrscheinlicher ist der Zerfall über eine Fragmentierung, wie sie für α -Hydroperoxyketone^{6, 7)} und für die entsprechenden Iminstrukturen in der Indol-Reihe diskutiert wird. Die Beobachtung, daß die Bildung des Ketolactams in wäßrigem Dioxan am raschesten abläuft, steht damit im Einklang¹⁾.

Schema 2

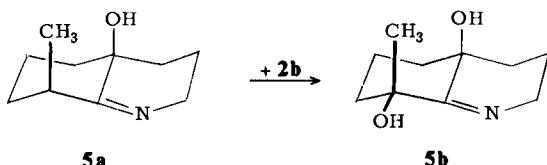


Das Hydroxyimin **5a** entsteht vermutlich durch Reduktion des Hydroperoxids **2b** durch das Imin **1b** während der Autoxidation. Das gleiche **5a** entsteht durch Reduktion von **2b** durch Zinn(II)-chlorid. Die Oxidation von Iminen durch *tert*-Butylhydroperoxid zu α -Hydroxyiminen wird durch Parcell und Mitarb.⁸⁾ beschrieben. Bei **5a** sind zwei *cis-trans*-isomere Formen möglich, die sich über die Imin-Enamin-Tautomerie ineinander umwandeln können. Aus dem ^{13}C -NMR-Spektrum ergibt sich, daß in **5a** die *cis*-Anordnung von Hydroxyl- und Methylgruppe vorliegt. Durch das Auftreten von sterischer Allylwechselwirkung⁹⁾ ist die axiale Anordnung vermutlich thermodynamisch stabiler.

Die Bildung von 8-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin könnte durch Eliminierung von Wasser aus **5a** bzw. von Hydroperoxid aus **2b** und anschließende Dehydrierung erfolgen.

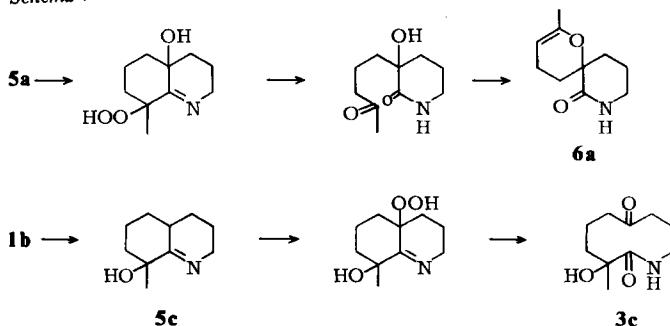
Neben **5a** wird ein weiteres Hydroxyimin mit der Struktur **5b** erhalten, das durch zusätzliche Oxidation aus **5a** entstanden sein kann. Die Bestätigung liefert das Experiment, in dem **5a** unter Luftausschluß in 36% oder 33% Ausbeute durch **2b** oder *tert*-Butylhydroperoxid **5b** liefert. Die chemische Verschiebung von $\delta = 26.6$ für das Methysignal im ^{13}C -NMR-Spektrum spricht für eine axiale Anordnung dieser Gruppe in **5b**. Der Angriff des Oxidationsmittels erfolgt stereospezifisch von der Seite des Moleküls, die nicht durch die Hydroxylfunktion behindert ist.

Schema 3



Die Bildung der beiden weiteren isolierten Produkte der Autoxidation **6a** und **3c** ist ebenfalls das Ergebnis einer Weiteroxidation von primär entstandenen Verbindungen. Durch Oxidation von **5a** zum Hydroperoxid und anschließende Umlagerung unter Ringöffnung entsteht der Enolether **6a**. In analoger Weise kann über ein Hydroxyimin **5c**, das nicht gefunden werden konnte, die Bildung des Ketoamids der Struktur **3c** erklärt werden. Dieses Ketoamid ist stabil und kann nicht durch Erhitzen in eine dem Cyclo **4b** analogen Verbindung umgewandelt werden.

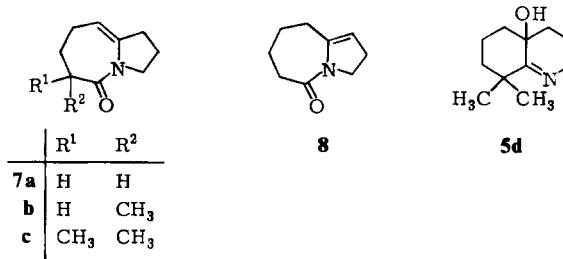
Schema 4



Das von Witkop erhaltene Cyclo **4a** kann durch Erhitzen in Chloroform in die Acyl-enamine **7a** und **8** umgewandelt werden. Die isomeren Olefine entstehen zu gleichen Teilen. Die Zuordnung ist durch die UV-Spektren möglich. Das Isomere **8** mit transoider Anordnung der Doppelbindung stimmt in Absorption und Extinktion mit dem UV-Spektrum des Chinolizidin-Alkaloids Monspessulanin¹⁰⁾ überein. Das isomere Acyl-enamin **7a** hat dann die cisoide Struktur. Die IR-Spektren der beiden Isomeren unterscheiden sich charakteristisch, so daß dadurch ebenfalls eine Zuordnung zu transoider bzw. cisoider Struktur bei den folgenden Verbindungen möglich ist. Unter den analogen

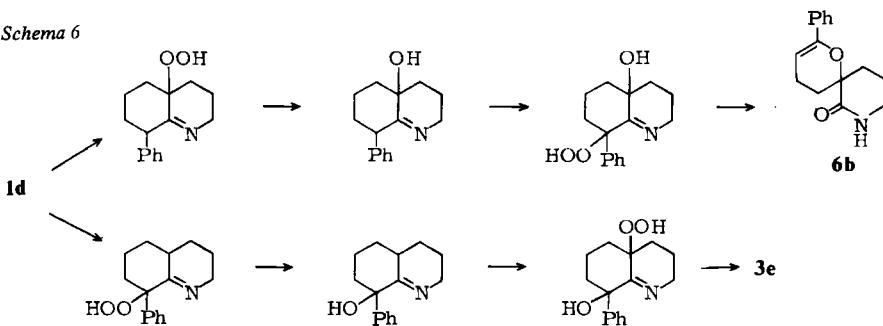
Bedingungen bildet sich aus **4b** nur das Acyl-enamin **7b** mit cisoider Anordnung des konjuguierten Systems.

Schema 5



Die Autoxidation von 8,8-Dimethyloctahydrochinolin **1c** erfolgt rascher als die von **1b**. Die Ausbildung des Enamins ist mit einer Verminderung von sterischer Allylwechselwirkung zwischen der äquatorialen Methylgruppe und der Iminofunktion verbunden, so daß die Oxidationsgeschwindigkeit von der Einstellung des Imin-Enamin-Gleichgewichts bestimmt wird. Es entstehen die Verbindungen **5d** und **3d**. **3d** kann durch längeres Erhitzen in siedendem Chloroform über das Cyclol in das Acyl-enamin **7c** umgewandelt werden, obwohl die α -Position zur Amidfunktion zweifach substituiert ist. Es entsteht nur das Acyl-enamin **7c**, dessen Konstitution aus UV- und IR-Spektren abgeleitet werden kann und durch die Zuordnung aller Signale im 270 MHz-¹H-NMR-Spektrum bestätigt wird.

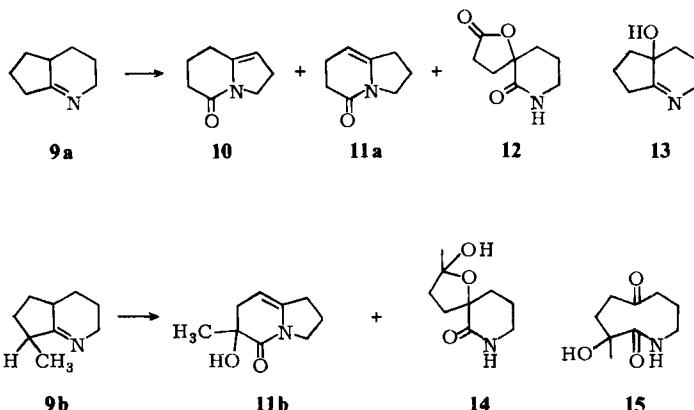
Schema 6



Die Oxidation des Imins **1d** ergibt neben dem 8-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin die Verbindungen **3e** und **6b** im Verhältnis 3:2. Die „exo-cyclische“ α -Position ist durch die Benzylsituation gegenüber dem Angriff von Sauerstoff reaktiver. Für die Bildung der beiden Produkte sind grundsätzlich mehrere Mechanismen denkbar. Das Fehlen von Produkten geringerer Oxidationsstufe und das Verhältnis der Verbindungen von 3:2 spricht für das Schema 6. Offenbar oxidieren die primär entstandenen Hydroperoxyde Ausgangsmaterial rascher als sie zu Ketoamiden umlagern. Durch weitere Oxidation wandeln sich die Hydroxyamine vollständig in **3e** und **6b** um. Die Umwandlung von **3e** in Cyclol gelang nicht (vgl. **3c**).

Die bisher beschriebenen Beispiele zeigen eine bevorzugte Oxidation der „endo-cyclischen“ α -Position. Erst durch einen aktivierenden Substituenten wie Phenyl kann eine erhöhte Reaktivität in der „exo-cyclischen“ α -Position bewirkt werden. Um neben dem Einfluß von Substituenten auch Kenntnisse über andere Ringsysteme zu erlangen, wurden Hexahydroindol und sein 7-Methylderivat sowie die Pyridine **9a, b** untersucht. Die Oxidation der Hexahydroindol-Verbindungen unter den gewählten Bedingungen war nicht möglich. Das gelang erst durch Umwandlung in die Enamine. Über die Autoxidation von Enaminen soll in einer weiteren Arbeit berichtet werden. Die Oxidation des Pyridins **9a** führte zu den drei isolierbaren Produkten **10**, **11a** und **12**, die kennzeichnend für die ausschließliche primäre Oxidation am tertiären α -C-Atom sind. Die Bildungsmechanismen entsprechen denen in der Chinolinreihe. Die Bildung von **12** erfolgt durch Oxidation des als Zwischenprodukt entstandenen Aldehyds zur Carbonsäure. Das Hydroxyimin **13** wurde nur erhalten, wenn die Oxidation von **9a** schon nach zwei Stunden abgebrochen und das Produkt mit Zinn(II)-chlorid reduziert wurde.

Schema 7



Im Imin **9b** sind durch die Methylgruppe zwei tertiäre α -C-Atome vorhanden. Zwei Oxidationsprodukte mit den Konstitutionen **11b** und **14** wurden erhalten. Das zeigt, daß der Oxidationsverlauf wie beim Phenyl derivat **1d** durch die größere Reaktivität der „exo-cyclischen“ α -Position bestimmt wird. **11b** wird aus dem Ketoamid **15** gebildet, da in der Azacyclononanreihe die sterische Hinderung durch zwei α -Substituenten neben der Amidfunktion in der für die Cyclisierung notwendigen Konformation nicht existiert. Das Halbacetal **14** entsteht in analoger Weise wie der Enoether **6a**, jedoch ohne die Wassereliminierung zum Enoether.

Die Synthesen der Imine wurden in Analogie zu den Verfahren von *Witkop*¹⁾ und *Parcell*⁸⁾ durchgeführt. Abänderungen sind im experimentellen Teil beschrieben.

Herrn R. Zeisberg danken wir für die Diskussion der ^{13}C -NMR-Spektren. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

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

8-Methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydrochinolin (1b): 56 g 2-Methyl-1-cyclohexanon wurden mit 72 g Pyrrolidin in 400 ml Benzol und 1 g *p*-Toluolsulfonsäure 24 h am Wasserabscheider erhitzt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Produkt wurde destilliert, Sdp. 115 °C/14 Torr, und entsprechend Lit.⁸⁾ mit 3-Brompropylamin-hydrobromid zu **1b** umgesetzt. Das ölige Produkt wurde destilliert, Sdp. 96–98 °C/14 Torr, Ausb. 53 g (70%). — IR: 1660 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.03 \text{ d} (\text{CH}_3)$. — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 16.6 \text{ q} (\text{CH}_3)$.

Perchloraat: Schmp. 214 °C (Zers.) (aus Ether/Ethanol).

$[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}] \text{ClO}_4$ (251.7) Ber. C 47.71 H 7.21 N 5.56 Gef. C 48.15 H 7.25 N 5.15

4a-Hydroperoxy-8-methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydrochinolin (2b): 1.0 g **1b** wurden in 10 ml Essigsäure-ethylester 4 h unter Sauerstoff bei Raumtemp. gerührt. Die nach Abkühlung im Eisbad sich abscheidenden Kristalle wurden abgesaugt und ließen sich unzersetzt bei 140 °C/10⁻³ Torr sublimieren. Ausb. 275 mg (23%). Schmp. 104 °C (aus Essigsäure-ethylester). — IR: 1660 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.05 \text{ d} (\text{CH}_3)$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (183.3) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.45 H 9.65 N 7.49

Oxidation von 1b: Wie vorstehend wurden 0.75 g **1b** in Essigsäure-ethylester oxidiert und der Reaktionsansatz 12 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform und zunehmendem Methanol-Anteil von 0.5 bis 3% ließen sich nacheinander folgende Substanzen eluieren:

8-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin: 120 mg (16%) Öl¹¹⁾.

6'-Methyl-3',4'-dihydrospiro/piperidin-3,2'-(2H)pyran]-2-on (6a): 50 mg (6%) Kristalle, Schmp. 103–104 °C (aus Ether). — IR (KBr): 1670 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 5.84 \text{ m} (1 \text{ H}), 2.14 \text{ s} (\text{CH}_3)$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (181.2) Ber. C 66.27 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.51 H 8.81 N 7.76

3-Hydroxy-3-methyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-2,7(1H,6H)-azecindion (3c): 180 mg (8%) Kristalle, Schmp. 131 °C (aus Aceton/Ether). — IR (KBr): 1705, 1650 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.32 \text{ s} (\text{CH}_3)$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (199.3) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03 Gef. C 60.84 H 8.76 N 7.27

9a-Hydroxy-6-methyl-2,3,7,8,9,9a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-5(6*H*)-on (4b): 120 mg (13%) Kristalle, Schmp. 138 °C (aus Aceton). — IR (KBr): 1620 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ ([D₆]DMSO): $\delta = 3.6 \text{ m} (2 \text{ H}), 1.01 \text{ d} (\text{CH}_3)$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (183.3) Ber. C 65.54 H 9.31 N 7.66 Gef. C 65.38 H 9.82 N 7.68

8-Methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4*a*,8-chinolindiol (5b): 100 mg (11%) Kristalle, Schmp. 103 °C (aus Ether/Petrolether). — IR: 3350, 1650 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.35 \text{ s} (\text{CH}_3)$. — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 26.6 \text{ q} (\text{CH}_3)$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (183.3) Ber. C 65.54 H 9.31 N 7.66 Gef. C 65.76 H 9.89 N 8.07

8-Methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4*a*-chinolinol (5a): 50 mg (6%) Kristalle, Schmp. 110 °C (aus Ether). — IR (KBr): 1650 cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.05 \text{ d} (\text{CH}_3)$. — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.0 \text{ q} (\text{CH}_3)$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$ (167.3) Ber. C 71.81 H 10.24 N 8.38 Gef. C 72.63 H 10.06 N 8.40

2,3,7,8-Tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-5(6*H*)-on (7a) und 2,3,6,7,8,9-Hexahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-5-on (8): 500 mg **4a**¹⁾ wurden in 20 ml Chloroform 2 h zum Sieden erhitzt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform/1% Methanol wurden 350 mg (78%) einer Gemischfraktion erhalten, die nach präparativer Dünnschichtchromatographie in eine unpolare (7a) und eine polarere Substanz (8) im Verhältnis 1:1 getrennt wurden.

7a: Sdp. 100 °C/14 Torr. – MS: M⁺ m/e = 151.0991 (C₉H₁₃NO, ber. 151.0997). – IR: 1685, 1650 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 244 nm (3.87). – ¹H-NMR: δ = 4.88 (1 H), 3.69 dd (2 H).

8: Sdp. 100 °C/14 Torr. – MS: M⁺ m/e = 151.0990 (C₉H₁₃NO, ber. 151.0997). – IR: 1670, 1640 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 240 nm (4.10). – ¹H-NMR: δ = 4.91 m (1 H), 3.88 dd (2 H).

Wasserabspaltung aus 4b: 100 mg **4b** wurden in 10 ml Chloroform 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieben 90 mg (100%) des ölichen *6-Methyl-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-5(6*H*)-ons (7b) zurück. Sdp. 100 °C/14 Torr. – MS: M⁺ m/e = 165.1161 (ber. für C₁₀H₁₅NO 165.1154). – IR: 1690, 1660 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 244 nm (3.87). – ¹H-NMR: δ = 4.88 m (1 H), 3.7 m (2 H), 1.20 d (CH₃).*

8-Methyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4a-chinolinol (5a): 100 mg **2b** in 5 ml Essigsäure-ethylester wurden mit 10 ml gesättigter Natriumstannit-Lösung 1 h gerührt. Es wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Methylchlorid ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 77 mg (85%) **5a**.

Oxidation von 5a: 50 mg **5a** wurden mit 50 mg **2b** in Essigsäure-ethylester 6 h bei Raumtemp. unter Stickstoff gerührt. Das Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 20 mg (36%) **5b** mit Chloroform/2% Methanol eluiert.

100 mg **5a** wurden wie vorstehend mit 200 mg *tert*-Butylhydroperoxid oxidiert. Nach Chromatographie des Reaktionsproduktes an Kieselgel wurden 36 mg (33%) **5b** erhalten.

8,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydrochinolin (1c): 4.2 g 2,2-Dimethyl-1-cyclohexanon^{1,3)} und 7.1 g Pyrrolidin wurden in 80 ml absol. Benzol unter intensivem Rühren mit 3.5 g Titanitetrachlorid in 20 ml absol. Benzol versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 1/2 h unter Rückfluß erhitzt, die Lösung dekantiert und eingeengt und der verbleibende Rückstand destilliert: 1.2 g (20%), Sdp. 113 °C/14 Torr. Ohne weitere Reinigung wurde das so erhaltene Enamin analog der Vorschrift für **1b**⁴⁾ mit 3-Brompropylamin-hydrochlorid umgesetzt. Das Produkt wurde destilliert, Sdp. 99 °C/14 Torr; Ausb. 0.52 g (47%). – IR: 1650 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.95 s (6 H).

Perchlorat: Schmp. 228 °C (aus Ethanol).

[C₁₁H₂₀N]ClO₄ (265.7) Ber. C 50.04 H 7.19 N 5.30 Gef. C 49.16 H 7.45 N 5.18

Oxidation von 1c: 1.0 g **1c** wurden in 4 ml Essigsäure-ethylester 18 h unter Sauerstoff bei Raumtemp. gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform und zunehmendem Methanol-Anteil von 0.5–3% ließen sich nacheinander folgende Substanzen eluieren:

6,6-Dimethyl-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-5(6*H*)-on (7c): 79 mg (7%) Öl, Sdp. 100 °C/0.01 Torr. – MS: M⁺ m/e = 179.1315 (ber. für C₁₁H₁₇NO 179.1310). – IR: 1690, 1640 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 244 nm (3.83). – ¹H-NMR: δ = 4.87 m (1 H), 3.66 dd (2 H), 2.57 tq (2 H), 2.24 m (2 H), 1.81 q (2 H), 1.7 t (2 H), 1.21 s (6 H).

3,3-Dimethyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-2,7(1*H*,6*H*)-azecindion (3d): 176 mg (15%) Kristalle, Schmp. 128 °C (aus Ether). – IR: 1700, 1640 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 5.37 m (1 H), 3.4 m (2 H), 2.48 m (2 H), 2.36 m (2 H), 2.1 m (2 H), 1.79 m (2 H), 1.62 dd (2 H), 1.18 s (6 H).

C₁₁H₁₉NO₂ (197.3) Ber. C 66.97 H 9.70 N 7.10 Gef. C 66.89 H 9.98 N 7.08

8,8-Dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4a-chinolinol (5d): 436 mg (40%) Kristalle, Schmp. 102°C (aus Ether). — IR (KBr): 1635 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 3.86 dm (1 H), 1.29 s (3 H), 1.09 s (3 H), 3.44 m (1 H).

C₁₁H₁₉NO (181.3) Ber. C 72.88 H 10.56 N 7.72 Gef. C 72.94 H 10.57 N 7.72

8-Phenyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydrochinolin (1d): Darstellung in Anlehnung an die für **1b** angegebene Vorschrift⁸⁾, Ausb. 22% (bezogen auf 2-Phenyl-1-cyclohexanon), Sdp. 100–110°C/0.01 Torr. — IR (KBr): 1690 cm⁻¹.

Perchloration: Schmp. 153°C (aus Ethanol/Ether).

[C₁₅H₂₀N]ClO₄ (313.7) Ber. C 47.71 H 6.42 N 4.46 Gef. C 47.02 H 6.29 N 4.53

Oxidation von 1d mit Sauerstoff: 1.0 g **1d** wurden in 5 ml Essigsäure-ethylester 4 h unter Sauerstoff gerührt. Dabei schieden sich Kristalle ab. Der Ansatz blieb anschließend 12 h stehen. Die Filtration ergab 0.25 g **3-Hydroxy-3-phenyl-3,4,5,8,9,10-hexahydro-2,7(1H,6H)-azecindion (3e)** (51%, einschließlich der aus der Mutterlauge gewonnenen Anteile), Sdp. 140°C/10⁻² Torr, Schmp. 191°C (aus Aceton/Ether). — MS (EI): m/e = 243 (40%, [M – H₂O]⁺); MS (CI): m/e = 262 (M + H⁺). — IR (KBr): 1700, 1645 cm⁻¹. — ¹H-NMR: δ = 7.55 d (2 H), 7.27 m (3 H), 2.59 dt (2 H).

C₁₅H₁₉NO₃ (261.1) Ber. C 68.94 H 7.32 N 5.36 Gef. C 69.17 H 7.31 N 5.27

Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand des Filtrats an Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform und zunehmendem Methanol-Anteil von 1–3% wurden nacheinander folgende Substanzen erhalten:

8-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin, 46 mg (5%)¹²⁾:

Ketolactam 3e, 372 mg (51% zusammen mit der 1. Kristallfraktion);

6'-Phenyl-3',4'-dihydrospiro[piperidin-3,2'-{2H}pyran]-2-on (6b): 252 mg (22%), Schmp. 179°C (Zers.) (aus Aceton/Ether). — MS (EI): m/e = 243 (M⁺); MS (CI): m/e = 244 (M + H⁺). — IR (KBr): 1655 cm⁻¹. — UV (Ethanol): λ_{max} (lg ε) = 242 nm (3.9). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ = 3.04 m (2 H).

C₁₅H₁₇NO₂ · H₂O (243.2) Ber. C 68.94 H 7.32 N 5.36 Gef. C 68.89 H 7.33 N 5.41

3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-2H-1-pyridin (9a): Darstellung in Anlehnung an die für **1a** angegebene Vorschrift¹⁾, Ausb. 55%, Sdp. 79–81°C/14 Torr. — IR: 1660 cm⁻¹.

Perchloration: Schmp. 178°C (aus Ethanol).

[C₈H₁₄N]ClO₄ (223.7) Ber. C 42.96 H 5.85 N 6.26 Gef. C 43.51 H 6.09 N 6.33

Oxidation von 9a mit Sauerstoff: 1.2 g **9a** wurden in 10 ml Essigsäure-ethylester 4 h unter Sauerstoff gerührt. Der Reaktionsansatz blieb 12 h stehen und ergab nach Entfernen des Lösungsmittels einen ölichen Rückstand, der an Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Chloroform/1% Methanol wurden als Hauptfraktion 500 mg eines 1:2-Gemisches der Isomeren **10** und **11a** erhalten, die durch erneute Chromatographie an Kieselgel getrennt wurden.

2,3,7,8-Tetrahydro-5(6H)-indolizinon (10): 150 mg (11%), Öl, Sdp. 95°C/14 Torr. — MS: M⁺ m/e = 137.0877 (ber. für C₈H₁₁NO 137.0841). — IR: 1695, 1675 cm⁻¹. — UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 252 nm (3.69). — ¹H-NMR: δ = 4.86 m (1 H), 3.64 t (2 H).

2,3,6,7-Tetrahydro-5(1H)-indolizinon (11a): 300 mg (22%) Öl, Sdp. 95°C/14 Torr. — MS: M⁺ m/e = 137.0809 (ber. für C₈H₁₁NO 137.0841). — IR: 1670, 1650 cm⁻¹. — UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 237 nm (4.04). — ¹H-NMR: δ = 4.85 (1 H), 3.88 dd (2 H, J = 7.0 und 6.5 Hz).

Mit Chloroform/2% Methanol eluierte man **2,3,4,5-Tetrahydrospiro[furan-2,3'-piperidin]-2',5-dion (12):** 90 mg (5%). Schmp. 136°C (aus Aceton/Ether). — MS: M⁺ m/e = 169.0730 (ber. für C₈H₁₁NO₃ 169.0739). — IR: 1795, 1690 cm⁻¹.

3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-2H-1-pyrindin-4a-ol (13): 2.4 g **9a** wurden in 10 ml Essigsäure-ethylester unter Sauerstoff gerührt. Nach 2 h wurde eine gesättigte Natriumstannit-Lösung zugegeben und noch 1 h gerührt. Durch Ausschütteln mit Methylchlorid erhielt man 1.3 g Rohprodukt, das nach Destillation im Kugelrohr und Filtrieren mit Chloroform/5% Methanol über Kieselgel 250 mg (10%) **13** ergab. Schmp. 91–92°C (aus Ether). – IR (KBr): 1690 cm⁻¹.

C₈H₁₃NO (139.2) Ber. C 69.03 H 9.41 N 10.06 Gef. C 69.22 H 9.46 N 10.04

7-Methyl-3,4,4a,5,6,7-hexahydro-2H-1-pyrindin (9b) (vgl. Lit.⁸⁾): 50 g 5-Methyl-1-pyrrolidino-1-cyclopenten in 100 ml absol. Dimethylformamid wurden unter Rühren mit 80 g 3-Brompropylamin-hydrobromid in 50 ml Dimethylformamid versetzt. Nach 2 h bei 50–60°C wurde auf 20 ml 2 N HCl und Eis gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde mit Natronlauge alkalisch eingestellt und mit Petrolether ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels ergab die Destillation 10.2 g (23%) **9b**, Sdp. 76–80°C/15 Torr. – IR: 1660 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 0.9 d (CH₃).

Perchlorat: Schmp. 200°C (aus Ethanol).

[C₉H₁₆N]ClO₄ (237.7) Ber. C 45.48 H 6.36 N 5.89 Gef. C 45.40 H 6.94 N 5.92

Oxidation von 9b: 1.5 g **9b** wurden in 10 ml Essigsäure-ethylester 4 h unter Sauerstoff gerührt. Anschließend ließ man 12 h stehen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein öliges Produkt erhalten, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Chloroform/1–5% Methanol wurden nacheinander eluiert:

6-Hydroxy-6-methyl-2,3,6,7-tetrahydro-5(1H)-indolizinon (11b): 790 mg (40%) Öl, Sdp. 110°C/0.01 Torr. – MS: M⁺ m/e = 167.0931 (ber. für C₉H₁₃NO₂ 167.0946). – IR: 1690, 1675 cm⁻¹. – UV (Ether): λ_{max} (lg ε) = 252 nm (3.62). – ¹H-NMR: δ = 4.95 m (1 H), 3.7 t (2 H), 1.35 s (CH₃).

5-Hydroxy-5-methyl-2,3,4,5-tetrahydrospiro[furan-2,3'-piperidin]-2'-on (14): 700 mg (35%) Öl, Sdp. 110°C/0.01 Torr. – IR: 1660 cm⁻¹. – ¹H-NMR: δ = 3.32 m (2 H), 1.55 s (3 H).

C₉H₁₅NO₃ (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 Gef. C 58.18 H 8.11 N 7.58

Literatur

- ¹⁾ L. A. Cohen und B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6595 (1955).
- ²⁾ E. G. E. Hawkins, J. Chem. Soc. C **1971**, 160.
- ³⁾ C. S. Foote, A. A. Dzakpasu und J. W.-P. Lin, Tetrahedron Lett. **1975**, 1247.
- ⁴⁾ H. H. Wasserman und S. Terao, Tetrahedron Lett. **1975**, 1735.
- ⁵⁾ I. Saito und T. Matsuura, Acc. Chem. Res. **10**, 346 (1977).
- ⁶⁾ F. G. Bordwell, R. G. Scamehorn und A. C. Knipe, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2172 (1970).
- ⁷⁾ R. Schöllner und W. Treibs, Chem. Ber. **94**, 2978 (1961).
- ⁸⁾ R. F. Parcell und F. P. Hauck, J. Org. Chem. **28**, 3468 (1963).
- ⁹⁾ F. Johnson, Chem. Rev. **68**, 375 (1968).
- ¹⁰⁾ F. Bohlmann und D. Schumann, Tetrahedron Lett. **1965**, 2433.
- ¹¹⁾ S. Yamaguchi, J. Pharm. Soc. Jpn. **1926**, No. 533, und zwar S. 54 [Chem. Zentralbl. **1926**/II, 2722].
- ¹²⁾ E. Reimann und R. Reitz, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1081.
- ¹³⁾ W. J. Bailey und M. Madoff, J. Am. Chem. Soc. **76**, 2707 (1954).