

## ZUR KONFIGURATION UND KONSTELLATION ISOMERER 1-HYDROXYCHINOLIZIDIN-DERIVATE

H. MÖHRLE und CHR. KARL

Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Tübingen

und

U. SCHEIDEGGER

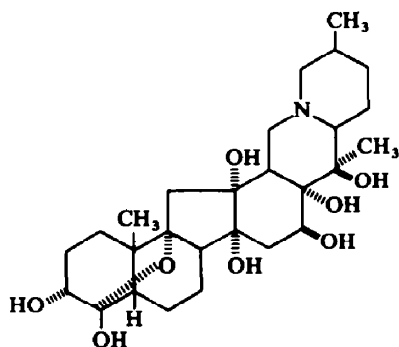
Varian AG, Zürich

(Received in Germany 25 June 1968; Received in the UK for publication 9 July 1968)

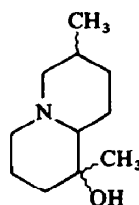
**Zusammenfassung.**—Die Konfigurationen der isomeren 1-Hydroxy-7-methyl-chinolizidine und der isomeren 1-Methyl-1-hydroxy-7-methyl-chinolizidine werden aufgrund der NMR-Spektren zugeordnet. Untersuchungen an den protonisierten Verbindungen und den Methojodiden zeigen, dass vorwiegend die polaren Eigenschaften der Substituenten neben der Raumerfüllung für die eingenommene Konformation verantwortlich sind.

**Abstract.**—The configurations of the isomeric 1-hydroxy-7-methyl-chinolizidines and 1-methyl-1-hydroxy-7-methyl-chinolizidines have been assigned using NMR data. Examination of the protonated derivatives and the methiodides have shown that in addition to steric effects the polarity of the substituents plays an important role in determining the conformation.

Für das Verständnis der Reaktivität der Chinolizidin-Partialstruktur des Sabadilla-Alkamins Cevin waren Modellsubstanzen notwendig, die eine konformative Zuordnung der freien Basen, der protonisierten und quaternisierten Formen zulassen.



Cevin

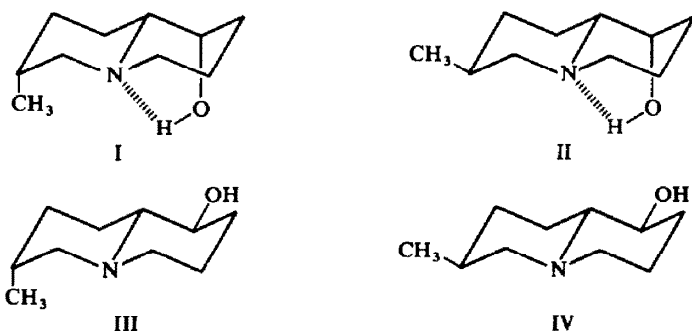


Modellsubstanz

Nach Kernresonanzmessungen von Ito, Stothers und Kupchan<sup>1</sup> soll Cevin als Base ein *trans*\*-Chinolizidin-System besitzen. Andererseits sind aber Reaktionen bekannt, die leicht zu *cis*-Chinolizidin-Derivaten führen.<sup>2</sup> Bei der Quecksilber-(II)-ÄDTA-Dehydrierung muss ebenfalls während des Reaktionsverlaufs ein

\* Die Bezeichnung gibt nur die Art der Ringverknüpfung an.

Umkappen zu einem cis-Chinolizidin angenommen werden, da sonst das als Produkt erhaltene Lactam nicht erklärt werden kann.<sup>3</sup> Durch die Synthese eines Isomerengemischs und anschließende präparative Gaschromatographie wurden folgende vier isomere Aminoalkohole dargestellt.<sup>4</sup>



Die Zuordnung der Aminoalkohole war bislang aufgrund der IR-Spektren und des chromatographischen Verhaltens vorgenommen worden.<sup>4</sup> Aus den IR-Spektren folgt schlüssig für alle Isomere die *trans*-Verknüpfung der Ringe durch die Anwesenheit der Bohlmann-Banden.<sup>5</sup> Weiter ergibt sich aus einer intramolekularen Wasserstoffbrücke die axiale Stellung des Hydroxyls für die Isomere I und II, wogegen das freie Hydroxyl die äquatoriale Stellung in den Isomeren III und IV anzeigt.

Die Stellung der Methylgruppe war lediglich aus den Retentionszeiten bei der Gaschromatographie geschlossen worden.

Mit Hilfe der Kernresonanzmessungen konnte die Zuordnung eindeutig getroffen werden. Die wichtigsten Daten aus den NMR-Spektren zeigt die folgende Tabelle 1.

TABELLE 1.  
BASIS I-IV, AUFGENOMMEN IN  $\text{CDCl}_3$  MIT TMS ALS INTERNER REFERENZ

Isomer	$H_Y$ ( $\tau$ )	BW* (Hz)	$\text{CH}_3$ am C-7 ( $\tau$ )	$J_{\text{CH}_3}$ (Hz)
I	6.51	18.5	8.90	7.0
II	6.47	17.5	9.17	5.8
III	6.70	27.5	8.91	7.0
IV	6.74	26.5	9.16	5.7

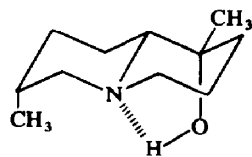
\* Die Bandenbreiten sind durchgehend—ohne Rücksicht darauf, ob das Signal aufgelöst ist oder nicht—in  $\frac{1}{2}$  der Höhe gemessen worden.

Die von starren Cyclohexanen und Dekalinen<sup>6</sup> her bekannte Tatsache, dass aufgrund der stärkeren Abschirmung axiale Protonen bei vergleichsweise höherem Feld als äquatoriale Signale geben, darf offensichtlich nach Katritzky *et al.*<sup>7</sup> auch auf Chinolizidine übertragen werden.

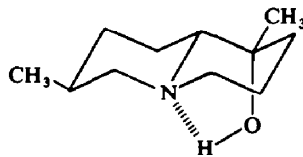
Dies stimmt auch mit unseren Befunden überein, nach denen bei I und II das äquatoriale  $H_V$ -Proton ein Signal bei etwa 0.15–0.20 ppm tieferem Feld als bei III und IV aufweist. Gleichzeitig wird diese Zuordnung aufgrund der chemischen Verschiebung noch durch die Bandenbreite (BW) gesichert. Die Isomere I und II zeigen nämlich sowohl in Chloroform (s. Tabelle 1) wie auch in  $D_2O$ -Lösung (s. Tabelle 3) die zu erwartende kleinere Bandenbreite des  $H_V$ -Protons im Vergleich zu III und IV. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in chloroformischer Lösung das  $H_V$ -Proton der axialen Alkohole I und II erst noch eine Kopplung mehr aufweist, da wegen der Wasserstoffbrücken-Bildung eine Spin-Spin Wechselwirkung mit dem Hydroxylproton messbar wird (I: 9 Hz; II: ca. 7 Hz).

Über die chemische Verschiebung bei axial-äquatorial-isomeren Methylgruppen liegen je nach Substanzklasse einander nicht entsprechende Resultate vor. So absorbieren bei Methylcyclohexanolen<sup>8</sup> die äquatorialen Methylgruppen bei tieferem Feld. Dagegen fanden Katritzky *et al.*<sup>7</sup> bei den verschiedenen Methylchinolizidinen, die mit den synthetisierten Aminoalkoholen am besten vergleichbar sind, dass die Signale axialer Methylgruppen bei tieferem Feld auftraten als die der äquatorialen Isomere. Gestützt wird diese Zuordnung durch die Grösse der Kopplung zwischen Methylgruppe und dem benachbarten, ringständigen Methin-Proton. Dabei zeigt eine grössere Kopplungskonstante der Methylgruppe eine axiale Stellung, eine kleinere eine äquatoriale Fixierung der Methylgruppe an. Somit ist die getroffene Zuordnung der Isomere im Sinne der Strukturen I bis IV eindeutig.

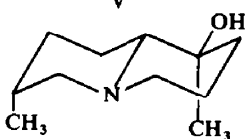
Bei den ebenfalls synthetisierten 1-Hydroxy-1-methyl-7-methylchinolizidinen<sup>9</sup> haben wir ähnliche Verhältnisse.



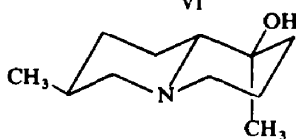
V



VI



VII



VIII

Die Zuordnung war hier weitgehend aufgrund der IR-Spektren und dem analogen Verhalten bei der Gaschromatographie vorgenommen worden. Die IR-Spektren zeigen bei allen Isomeren Bohlmann-Banden, so dass die *trans*-Verknüpfung gesichert ist. Darüberhinaus bilden die Isomere V und VI intramolekulare Wasserstoffbrücken aus, wogegen VII und VIII jeweils freie OH-Valenzschwingungen aufweisen.

Wiederum lässt sich mit Hilfe der NMR-Spektren die Stellung der sekundären Methylgruppe eindeutig festlegen, wie aus den nachfolgenden Daten hervorgeht (Tab. 2).

#### Protonierte Basen

Es stellte sich nun die Frage, ob eine Beanspruchung des freien Elektronenpaares

TABELLE 2. BASEN V–VIII, AUFGENOMMEN IN  $\text{CDCl}_3$  MIT TMS ALS INTERNER REFERENZ

Isomer	$\tau$	$\text{CH}_3$ am C-7 $J$ (Hz)	$\text{CH}_3$ am C-1 $\tau$
V	8.92	7.1 axial	8.92
VI	9.16	6.0 äquatorial	8.89
VII	8.92	7.0 axial	8.75
VIII	9.16	5.9 äquatorial	8.78

des Stickstoffs bei den Aminoalkoholen eine Veränderung der Ringverknüpfung oder der Stellung der Substituenten hervorruft, sei es durch polare oder auch durch sterische Einflüsse. Dies sollte durch NMR-Messungen festgestellt werden. Die Protonisierung wurde durch Zusatz von Trifluoressigsäure zu einer Lösung der Aminoalkohole in  $\text{D}_2\text{O}$  vorgenommen. In der Tabelle 3 sind zum besseren Vergleich auch die freien Basen gegenübergestellt, die zur Ausschaltung von Lösungsmittelleffekten ebenfalls in  $\text{D}_2\text{O}$  vermessen wurden. Von den Isomeren V–VIII standen dabei nur VI und VIII zur Verfügung.

TABELLE 3. FREIE UND PROTONIERTE BASEN, AUFGENOMMEN IN  $\text{D}_2\text{O}$  MIT TMS ALS EXTERNER REFERENZ

Freie Basen	$H_Y$ $\tau$	BW (Hz)	$\text{CH}_3$ am C-7 $\tau$	$J$ (Hz)	$\text{CH}_3$ am C-1 $\tau$
I	6.21	11	8.83	7.3	
II	6.16	10	9.04	5.8	
III	6.52	30	8.85	7.0	
IV	6.61	30	9.03	6.5	
VI			9.04	5.7	8.73
VIII			9.03	6.0	8.68

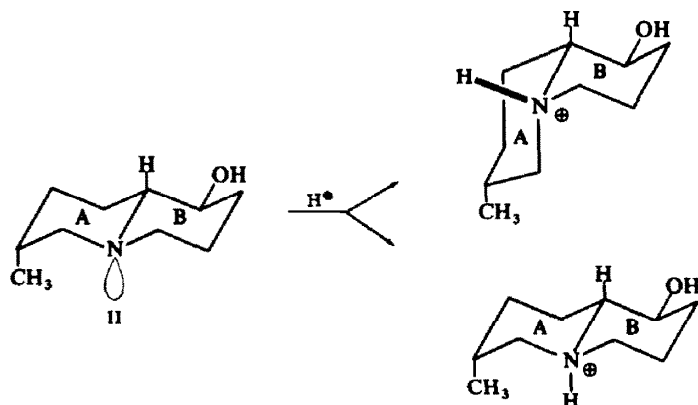
  

Protonierte Basen	$H_Y$ $\tau$	BW (Hz)	$\text{CH}_3$ am C-7 $\tau$	$J$ (Hz)	$\text{CH}_3$ am C-1 $\tau$
I	5.96	9.5	8.82	7.5	
II	5.95	9.5	8.98	6.5	
III	6.31	27	(a) 8.80 (b) 8.95	7.3 6.3	
IV	6.35	27	8.97	6.5	
VI			8.99	6.5	8.66
VIII			8.98	6.5	8.64

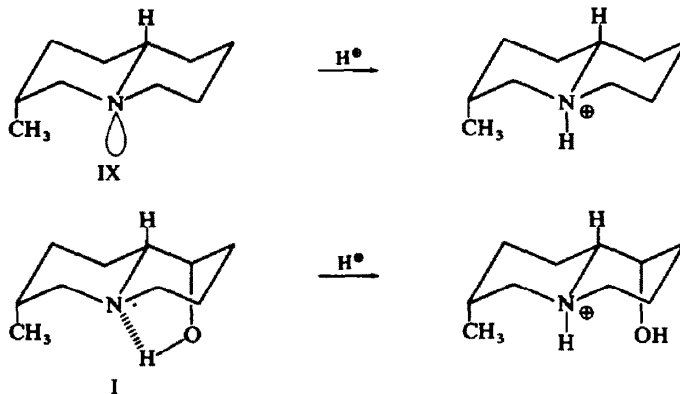
Aus den Daten ist zu ersehen, dass die Protonierung keine Unterschiede in der Stellung der Hydroxyl- und der Methylgruppen gegenüber den Basen hervorruft. Deshalb darf man annehmen—obgleich ein eindeutiger Beweis für die Ringverknüpfung nicht erbracht werden kann—dass auch in Salzform die trans-Verknüpfung der Ringe erhalten ist.

Lediglich das Isomer III weist neben einem starken Methyl dublett bei  $\tau = 8.80$  ein zweites, weit kleineres bei  $\tau = 8.95$  auf. Dies deutet darauf hin, dass der Ring A

zu einem geringen Teil umgeklappt ist, so dass die Methylgruppe in die energetisch günstigere äquatoriale Lage unter Durchschwingen des Stickstoffs kommt.



Dieses Ergebnis macht deutlich, dass die Hydroxygruppe keineswegs indifferent ist in bezug auf die Konformation von Systemen mit vierbindigem Stickstoff. Die entsprechende Desoxyverbindung IX ergibt nämlich bei der Protonierung<sup>7</sup> keinerlei Übergang in die *cis*-verknüpfte Form. Demnach kann die Raumerfüllung der Methylgruppe und die 1,3-Wechselwirkung mit den Wasserstoffatomen am vierbindigen Stickstoff nicht allein für ein Umklappen verantwortlich gemacht werden.



Dies wird bestätigt durch die Protonierung des Isomers I, das im Vergleich zu III die Hydroxylgruppe axial fixiert besitzt, bei dem aber kein Umklappen erfolgt. Damit müssen ausser dem Faktor der Raumbeanspruchung von Substituenten noch polare Einflüsse eine entscheidende Rolle für die Konformation spielen.

#### Methojodide

Bei den Dekalinen war beobachtet worden, dass das Signal der angularen Methylgruppe in *cis*-Dekalinen bei tieferem Feld als beim *trans*-verknüpften System erscheint.<sup>10</sup>

Katritzky *et al.*<sup>7</sup> stellten bei NMR-Messungen an den Methojodiden der verschiedenen Methylchinolizidine fest, dass die N—CH<sub>3</sub>-Gruppe *cis*-verknüpfter

N-Methylchinolizidiniumsalze bei tieferem Feld absorbiert als in den entsprechenden *trans*-verknüpften. Etwa gleichzeitig konnte eine ähnliche Erscheinung bei der stereochemischen Untersuchung von Alkaloiden des Tetrahydroserpentientyps mit *trans*-Chinolizidinsystemen beobachtet werden.<sup>11</sup>

Bei den Methylchinolizidinen gehen die Isomere mit axialem Substituenten bei der Quaternisierung teilweise in die *cis*-verknüpfte Form über. Besteht die Möglichkeit, dabei einer 1,3-Wechselwirkung auszuweichen, so ist dieser Übergang sogar quantitativ. Die NMR-Spektren der Methojodide unserer Aminoalkohole lieferten folgende Daten:

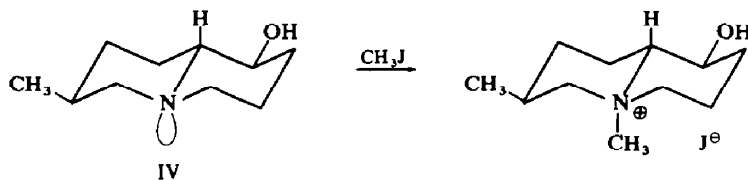
TABELLE 4. METHOJODIDE, AUFGENOMMEN IN D<sub>2</sub>O MIT HEXAMETHYLDISILOXAN ALS EXTERNER REFERENZ

Isomer	H <sub>γ</sub> τ	BW (Hz)	CH <sub>3</sub> am C-7 τ	J (Hz)	CH <sub>3</sub> am C-1 τ	N-CH <sub>3</sub> τ
I	5.34	13	8.58	5.9		6.38
II	5.52	13	8.62	6.2		6.38
III	5.34	27.5	8.57	6.0		6.32
IV	5.75	27.5	8.60	6.3		6.54
VI			8.64	6.2	8.30	6.38
VIII	(Isomer A)		8.62	6.4	8.26	6.51
	(Isomer B)		8.64	6.4	8.29	6.15

Auf Grund der Interpretation obiger Werte lassen sich für die isomeren Methojodide der sekundären Aminoalkohole I–IV und der tertiären Aminoalkohole VI und VIII folgende Konformationen festlegen:

#### Methojodid von IV

Das NMR-Spektrum bestätigt hier die theoretischen Überlegungen. Die energetisch günstige diäquatoriale Anordnung der beiden Substituenten in der Ausgangsbasis lässt bei der Quaternisierung keine Veränderung der Ringverknüpfung erwarten.

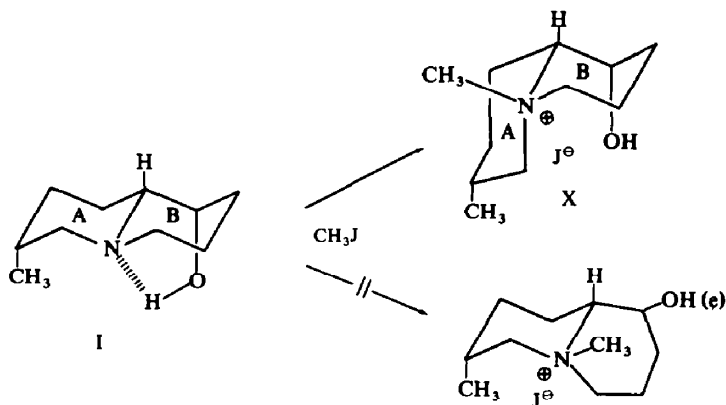


Das Signal der N-Methylgruppe bei relativ hohem  $\tau$ -Wert weist auf die *trans*-Verknüpfung der Ringe, die grosse Bandenbreite des HOCH-Protons zeigt die axiale Stellung des Protons resp. die äquatoriale der Hydroxylgruppe an, während die chemische Verschiebung und die Kopplungskonstante für eine äquatoriale Methylgruppe am C-7 sprechen.

#### Methojodid von I

Bei der Quaternisierung des Isomers I erfolgt, wie aus dem niedrigen  $\tau$ -Wert der N-Methylgruppe zu entnehmen ist, mit Sicherheit ein Übergang zu einem *cis*-

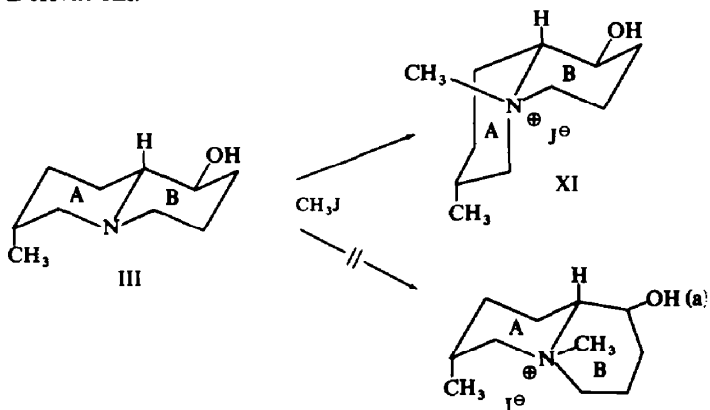
verknüpften Chinolizidiniumsystem. Prinzipiell sind dafür zwei Möglichkeiten denkbar:



Auf Grund der Raumbeanspruchung und ohne Berücksichtigung polarer Einflüsse ist die Konfiguration mit äquatorialer Methylgruppe am C-7 (X) eher zu erwarten als die andere Konfiguration mit der räumlich kleineren Hydroxylgruppe in äquatorialer Stellung. Aus den NMR-Werten lässt sich denn auch ersehen, dass nur X entsteht.

#### Methojodid von III

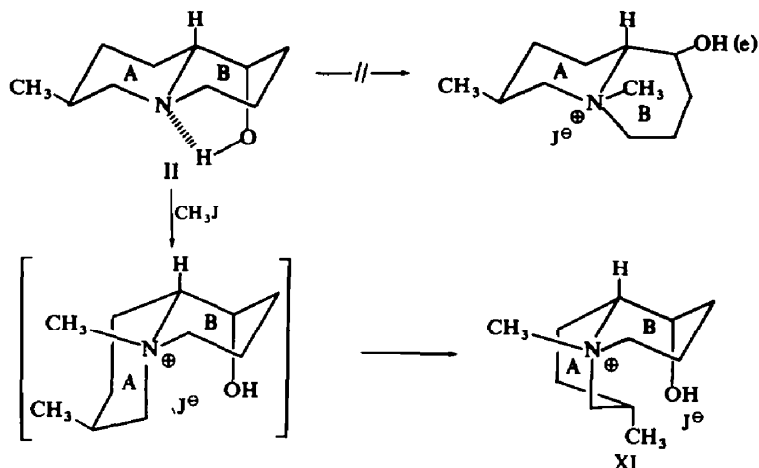
Hier tritt bei der Quaternisierung ebenfalls ein Übergang zu einem *cis*-Chinolizidinium-Derivat ein.



Von den beiden möglichen Konfigurationen hat sich aufgrund der NMR-Daten nur diese mit erhaltenem äquatorialem Hydroxyl und umgeklapptem Ring A, und dadurch äquatorialer Methylgruppe gebildet (XI).

#### Methojodid von II

Die *cis*-Verknüpfung der Ringe nach Überführung in das Methojodid ist ebenfalls durch die Kernresonanz Spektroskopie gesichert.



Überraschenderweise zeigt jedoch auch hier nicht der Ring B eine Inversion, was zu der sicherlich günstigsten Konformation mit zwei äquatorialen Substituenten geführt hätte, sondern Teil A. Bei dieser Betrachtung geht man allerdings nur von der Raumerfüllung der Substituenten aus, ohne ihre polaren Einflüsse in Rechnung zu stellen.

Die Hydroxylgruppe besitzt aufgrund des NMR-Spektrums nach wie vor die axiale Lage und sichert damit den Erhalt von Ring B und gleichzeitig die Veränderung von A. Das hätte aber unter Beibehaltung der Sesselform die Konsequenz, dass zusätzlich zur energetisch wenig günstigen, axialen Stellung der Methylgruppe eine 1,3-Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe am C-7 und der N-Methylgruppe auftreten müsste. Dies ist jedoch wenig wahrscheinlich. Die Kopplungskonstante und die chemische Verschiebung sprechen denn auch für eine etwa äquatoriale Stellung der Methylgruppe am C-7. Daraus folgt aber zwingend eine twist-Form des Ringes A (XI), wie dies später auch bewiesen werden konnte.

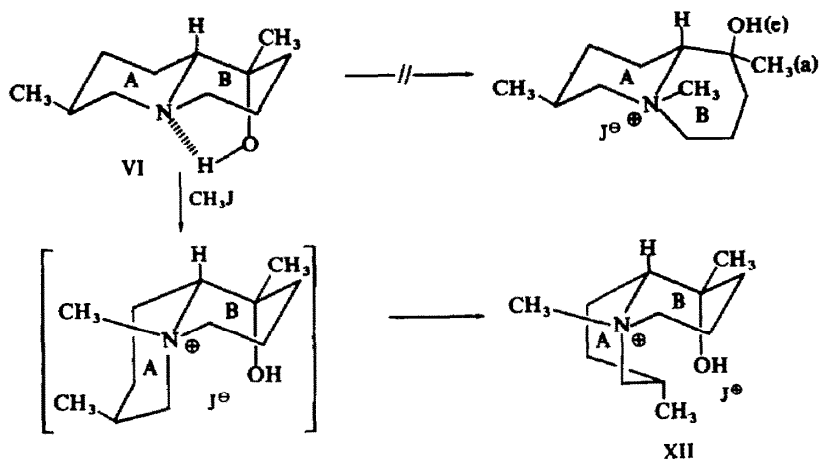
#### Methojodid von VI

Der tertiäre Ausgangsaminoalkohol VI entspricht dem sekundären Isomer II, und sein Methojodid zeigt denn auch für die N-Methylgruppe dieselbe chemische Verschiebung, so dass auch hier bei der Quaternisierung ein Umklappen in die *cis*-Form eingetreten sein muss.

Die Zuordnung der Hydroxylgruppe stösst auf Schwierigkeiten einerseits wegen des Fehlens eines  $\text{H}_\gamma$ -Protons und andererseits weil die chemische Verschiebung der tertiären Methylgruppe keine Aussage zulässt. Es ist jedoch einleuchtend, dass Ring B erhalten geblieben ist, da die grösste Gruppe, das tertiäre Methyl, bereits äquatorial steht und bei einem Umklappen des Ringes B in der Sesselform eine starke 1,3-Wechselwirkung zwischen der N-Methyl- und der tertiären Methylgruppe auftreten müsste, die selbst bei Übergang in eine twist-Form wegen der geminalen Hydroxylgruppe nicht völlig zu vermeiden wäre.

Tatsächlich erfolgt wie bei dem Methojodid von II eine Veränderung des Ringes A, der zur Vermeidung einer 1,3-Wechselwirkung in eine twist-Form mit etwa äquatorialer Methylgruppe übergeht (XII). Dies wird nicht nur durch die entsprechende

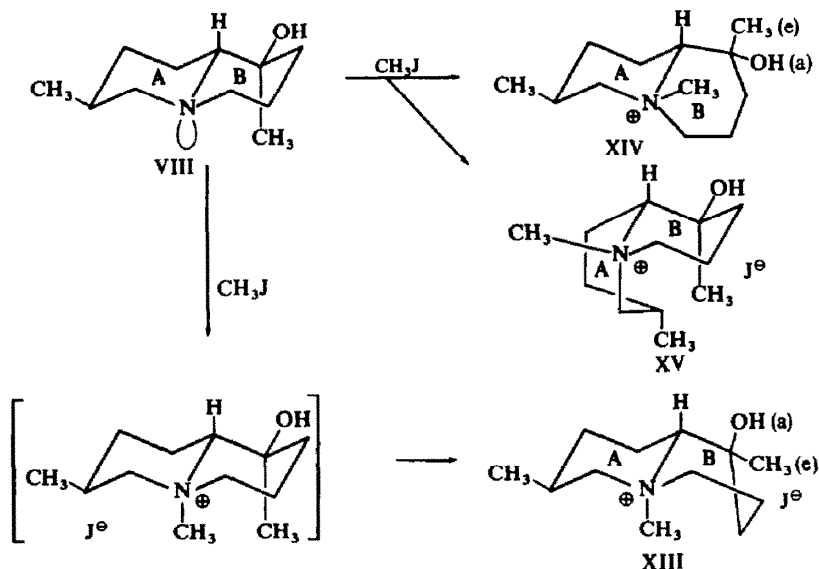




Kopplungskonstante und chemische Verschiebung, sondern auch durch die sehr grosse Aehnlichkeit der Spektren von II-Methojodid und VI-Methojodid bestätigt.

#### Methojodid von VIII

Aufgrund des NMR-Spektrums liegt hier ein Gemisch zweier Methojodide vor, von denen eines eine *trans*-Chinolizidinium-Struktur aufweist, während das andere zum *cis*-verknüpften System umgeklappt ist.



Bei der *trans*-Komponente dürfte der Ring B in einer twist-Form vorliegen (XIII). Dadurch wird wieder eine 1,3-Wechselwirkung der tertiären Methyl- und der N-Methylgruppe vermieden und die Hydroxylgruppe in eine annähernd axiale Lage gebracht, wodurch eine Anordnung erreicht wird, die nach den bisherigen Beispielen bevorzugt scheint. Allerdings kann diese Folgerung durch die NMR-Spektren nicht gesichert werden.

Für die Konfiguration der *cis*-Verbindung lässt sich keine bindende Aussage machen. Klappt der Ring B um (XIV), so haben wir zwar zwei äquatoriale C-Methylgruppen, aber eine 1,3-Wechselwirkung zwischen der axialen Hydroxyl- und der N-Methylgruppe. Günstiger dürfte es sein, wenn der Ring A umklappt und getwistet vorliegt, da dadurch alle Substituenten-Wechselwirkungen ausgeschaltet würden (XV).

Die Interpretation der NMR-Spektren aller Methojodide, insbesondere des Methojodids von II erlaubt die Schlussfolgerung, dass für die jeweilige Konstellation zwei Faktoren wesentlich sind:

(1) Bei einer axialen Anordnung der Hydroxylgruppe wird—wahrscheinlich von einer Dipol-Dipol-Wirkung herrührend—diejenige Konstellation des Methojodids eingenommen, welche eine Annäherung des Hydroxyls an den positiv geladenen Stickstoff ohne 1,3-Wechselwirkung gestattet, d.h. die Hydroxylgruppe tendiert zur offenen Seite des Ammoniumtetraeders.

(2) Die sekundäre Methylgruppe weicht einer 1,3-Wechselwirkung mit der N-Methylgruppe aus.

Dem ersten Faktor dürfte die dominierende Stellung zukommen.

Ist diese Theorie richtig, so müsste ein axiales 1-Hydroxy-chinolizidin—also ohne eine stark raumfüllende Methylgruppe—als Methojodid allein aus polaren Gründen ebenfalls umklappen. Zur Klärung dieser Frage wurden die beiden Isomere des 1-Hydroxy-chinolizidins dargestellt und untersucht.

Die NMR-Spektren zeigten folgende Daten:

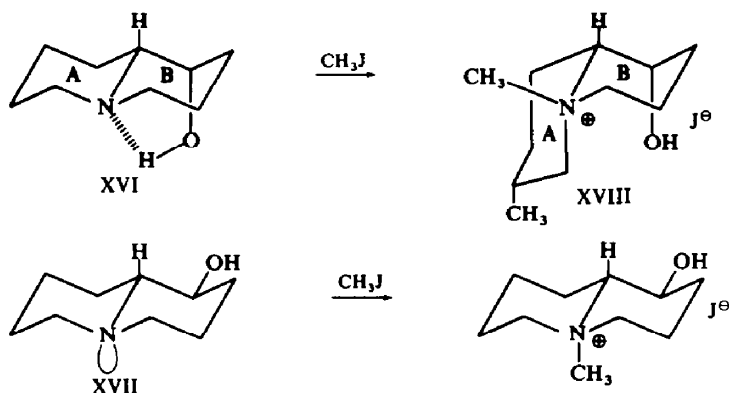
TABELLE 5. FREIE BASEN, PROTONIERTE BASEN UND METHOJODIDE, AUFGENOMMEN IN D<sub>2</sub>O MIT TETRAMETHYLSILAN ALS EXTERNER REFERENZ

	Freie Basen		Prot. Basen		Methojodide		NCH <sub>3</sub> τ
	H <sub>V</sub> τ	BW (Hz)	H <sub>V</sub> τ	BW (Hz)	H <sub>V</sub> τ	BW (Hz)	
XVI	6.19	10	5.97	9.5	5.86	15	6.68
XVII	6.62	27	6.35	29	6.07	29	6.85

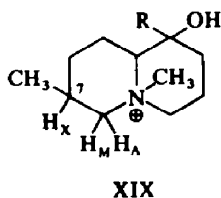
Die NMR-Spektren der freien Basen bestätigten die aufgrund der IR-Spektren getroffenen Zuordnungen. XVI besitzt eine axiale, XVII eine äquatoriale Hydroxyfunktion. Bei der Protonierung trat keine Änderung ein.

Das Signal der N-Methylgruppe zeigt, dass das Methojodid von XVI ausschliesslich in der *cis*-verknüpften Form vorliegt, während das Methojodid von XVII die *trans*-Chinolizidiniumstruktur einnimmt. Da sich die Bandenbreite und die chemische Verschiebung des H<sub>V</sub>-Protons der benachbarten Hydroxylgruppe in ihrer Relation nicht geändert haben, muss beim Methojodid von XVI der Ring A—wie nach den bisherigen Ergebnissen zu erwarten—umgeklappt sein (XVIII).

Zur Überprüfung des zweiten Faktors war eine Festlegung der Stellung der Methylgruppe am C-7 bei den Methojodiden von II und VI notwendig. Die Spektren beider Verbindungen zeigen ein auffälliges und gut aufgelöstes Triplett bei τ = 6.64 bzw. = 6.66, das einem Proton entspricht und in den anderen Spektren an dieser Stelle fehlt. Nach der chemischen Verschiebung zu urteilen, kann es sich dabei nur um ein dem Stickstoff benachbartes Proton handeln. Durch Untersuchungen von



Bohlmann *et al.*<sup>12</sup> ist bekannt, dass solche  $\alpha$ -Protonen beim *trans*-Chinolizidin je nachdem, ob sie axial oder äquatorial fixiert sind, deutlich verschiedene chemische Verschiebungen aufweisen. Die Zuordnung dieser in den Methojodiden von II und VI isoliert auftretenden Triplets ist möglich, wenn es gelingt, mittels Doppelresonanz-Experimenten die Zusammenhänge zwischen  $H_A$ ,  $H_M$  und  $H_X$  (siehe Struktur XIX) festzulegen. Die Grösse der Kopplungskonstante  $J_{AX}$  oder  $J_{MX}$  sollte dann eine Aussage für die Lage des Methyls am C-7 zulassen.



Diese Doppelresonanz-Untersuchungen gestalteten sich recht schwierig, da das zu bestrahlende Proton wegen der Aufspaltung durch sieben Nachbarprotonen sehr breit ist, so dass eine totale Entkopplung nicht zu bewältigen war. Trotzdem ist das Ergebnis eindeutig. Die Einstrahlung in das Zentrum von  $H_X$  bewirkt, dass das Methyl dublett zusammenfällt und gleichzeitig von dem Triplett nur noch das geminale AB-System von  $H_A$  und  $H_M$  übrigbleibt.

Die eliminierte Kopplung  $J_{MX}$  beträgt etwa 12 Hz und kann somit nur eine *trans*-diaxiale Kopplung darstellen. Damit ist aber die äquatoriale Lage der Methylgruppe am C-7 und folglich auch die twist-Konformation XI und XII für die beiden Methojodide von II und VI bewiesen.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die Darstellung von 1-Oxochinolizidin erfolgte nach.<sup>13</sup>

### 1-Hydroxychinolizidine

(a) 9.5 g 1-Oxochinolizidin wurden in Gegenwart von 600 mg Platinkatalysator nach Adams unter Normaldruck in Eisessig hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Eisessig i. Vak. entfernt, der Rückstand in 50 ml 20proz. Natronlauge aufgenommen und die Lösung mit Äther und Methylenchlorid extrahiert. Nach Entfernung der Lösungsmittel wurde im Kugelrohr destilliert.

Bei einer Luftbadtemperatur von 100–140° ging bei 1 Torr ein farbloses Öl über, das beim Abkühlen kristallin erstarrte. Ausbeute: 9.0 g (93.4% d.Th.)

(b) Zu einer Lösung von 4 g 1-Oxochinolinizidin in 25 ml Methanol wurden 2 g Natriumborhydrid in kleinen Anteilen gegeben. Nach Abklingen der Reaktion wurde 30 Min. am Rückfluss erhitzt, danach 4 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zugabe von 10 ml 2n HCl wurde die Lösung i.Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Natronlauge und Kaliumcarbonat alkalisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels erhielt man eine farblose kristalline Masse. Ausbeute: 4 g (96% d.Th.).

**Gaschromatographie.** Gerät: Hewlett/Packard Modell 5754; Säule: 8 ft × 0.5 in belegt mit 15% Polyäthylenglycol 20 000 auf Kieselgur 0.2–0.3 mm. Bedingungen: 200° und 120 ml Helium/Min. Es wurden 400 mg Substanz in methanolischer Lösung gespritzt. Gesamtretentionszeit: 60 Min.

Das Gaschromatogramm der katalytischen Hydrierung (a) zeigte drei Peaks Z, XVI und XVII, das der Borhydrid-Reduktion (b) nur zwei Peaks die XVI und XVII entsprachen. Der Anteil der Peaks am Gemisch betrug im ersten Fall aufgrund der planimetrischen Auswertung bei Z 2%, XVI 43%, XVII 55%; im zweiten Fall bei XVI 47% und bei XVII 53%. Die Gesamtausbeute der präparativen Trennung lag bei etwa 30%. Die IR-Befunde der Isomere XVI und XVII entsprachen den Literaturwerten.<sup>14</sup>

XVI: Schmp. 82–83 (Lit.<sup>14</sup> 80–81; Lit.<sup>15</sup> 81–83)

XVII: Schmp. 71–72 (entspr. Lit.<sup>14, 15</sup>)

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO (155.2) Ber: C, 69.63; H, 11.04; N, 9.02%

Isomer XVI Gef: C, 69.63; H, 11.01; N, 8.80%

Isomer XVII Gef: C, 69.68; H, 10.92; N, 9.29%

#### Methojodide

C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NOJ (297.2) Ber: C, 40.41; H, 6.78; N, 4.71%

Methojodid von XVI Gef: C, 40.13; H, 6.85; N, 4.60%

Schmp. 277–279

Methojodid von XVII Gef: C, 40.41; H, 6.92; N, 4.88%

Schmp. 276–278

**NMR-Untersuchungen.** Die Kernresonanz-Untersuchungen wurden mit einem Varian HA-100 Spektrometer durchgeführt. Die Normalspektren wie auch die Doppelresonanz-Experimente wurden mit "frequency sweep" aufgenommen. In Chloroform diente Tetramethylsilan als interne Referenz, während in wässriger Lösung mit einer Kapillare als externem Bezugspunkt gearbeitet wurde.

**Danksagung**—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup> S. Ito, J. B. Stothers und S. M. Kupchan, *Tetrahedron* **20**, 913 (1964).
- <sup>2</sup> S. M. Kupchan, W. S. Johnson und S. Rajagopalan *Ibid.* **7**, 47 (1959).
- <sup>3</sup> H. Möhrle, *Arch. Pharmaz.* **294**, 758 (1961).
- <sup>4</sup> H. Möhrle und Chr. Karl, *Ibid.* **301**, 530 (1968).
- <sup>5</sup> F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **91**, 2157 (1958).
- <sup>6</sup> A. C. Huitric, J. B. Carr, W. F. Trager und B. J. Nist, *Tetrahedron* **19**, 2145 (1963).
- <sup>7</sup> J. M. Moynahan, K. Schofield, R. A. Y. Jones und A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* 2637 (1962).
- <sup>8</sup> S. Brownstein und R. Miller, *J. Org. Chem.* **24**, 1886 (1959).
- <sup>9</sup> H. Möhrle und Chr. Karl, *Arch. Pharmaz.* **301**, 728 (1968).
- <sup>10</sup> J. I. Musher, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1146 (1961).
- <sup>11</sup> M. Shanna und J. D. Moss, *Ibid.* **84**, 1740 (1962).
- <sup>12</sup> F. Bohlmann, D. Schumann und C. Arndt, *Tetrahedron Letters* No. 31, 2705 (1965).
- <sup>13</sup> S. F. Mason, K. Schofield und R. J. Wells, *J. Chem. Soc. (C)* 626 (1967).
- <sup>14</sup> H. S. Aaron, G. E. Wicks, Jr. und Ch. P. Rader, *J. Org. Chem.* **29**, 2248 (1964).
- <sup>15</sup> F. Olbrich, Dissertation Braunschweig 1964 (Prof. H.-W. Bersch).