

41. Synthese von Monomorin I, einem Spurpheromon der Pharao-Ameise (*Monomorium pharaonis*)

von Mojmir Vavrecka und Manfred Hesse*

Organisch-chemisches Institut der Universität, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(5.XI.90)

Synthesis of Monomorin I, a Trail Pheromone of the Pharao Ant (*Monomorium pharaonis*)

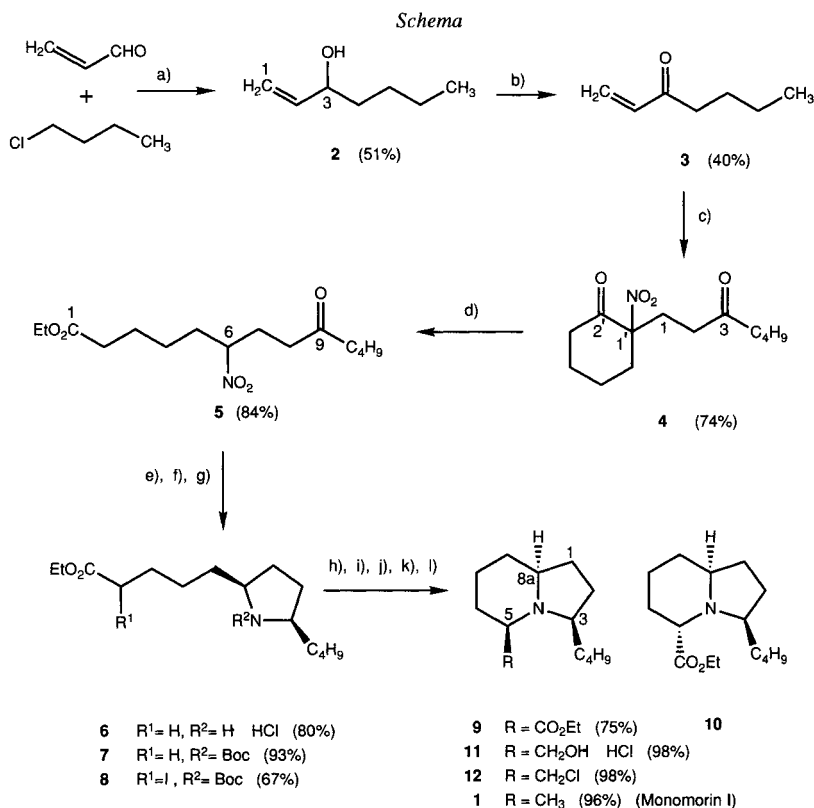
Katalytic hydrogenation of the 4-nitroalkanone **5** yielded the *cis*-pyrrolidine ester **6** (*Scheme*). The preparation of **5** was accomplished by ethanolysis of the nitrocyclohexanone derivative **4**. Iodination at C(α) of **6**, followed by cyclization, gave a nearly 5:6 mixture of the two C(5)-epimers **10/9** of octahydroindolizine. Epimerisation of the undesired **10** to **9** and subsequent transformation of the latter gave racemic monomorine I (**1**; 34% yield from **5**).

Aus den Giftdrüsen der ursprünglich in den Tropen beheimateten Pharao-Ameise *Monomorium pharaonis* L. wurden eine Reihe von Substanzen isoliert, zu denen auch das Octahydroindolizin-Alkaloid Monomorin I (**1**) gehört [1]; es ist ein Bestandteil des Spurpheromons dieser Tiere [2]. Die Ameisen dieser Art, inzwischen in Ländern der gemässigten Klimazone einheimisch, stellen ein ernsthaftes Problem in öffentlichen, geheizten Gebäuden dar. Da ihre Bekämpfung mit konventionellen Mitteln kompliziert und teuer ist, wäre es vorteilhaft, Monomorin I dafür einzusetzen. So ist es verständlich, dass diese Verbindung ein beliebtes Syntheseeziel ist [1][3].

Die absolute Konfiguration von Monomorin I wurde durch Vergleich von synthetischem und natürlichem Material¹⁾ als (+)-(3*R*,5*S*,8*aS*) festgelegt [3c].

Im folgenden stellen wir eine neue Synthese von Monomorin I (**1**) vor, deren Kernstück 1-(1'-Nitro-2'-oxocyclohexyl)heptan-3-on (**4**) [4] ist (*Schema*) [5]. Diese Verbindung wurde auf bekanntem Weg synthetisiert. Durch eine *Grignard*-Reaktion wurde aus Acrylaldehyd und 1-Chlorobutan Hept-1-en-3-ol (**2**) in 51% Ausbeute hergestellt [6] und anschliessend mit MnO₂ zum α,β -ungesättigten Keton **3** oxidiert [7], um letzteres durch eine *Michael*-Reaktion mit 2-Nitrocyclohexanon zu verknüpfen [8] (*Schema*). Das so erhaltene Cyclohexanon **4** führt mit NaOEt unter Ringöffnung zum 6-Nitro-9-oxotridecansäure-ethylester (**5**) [8].

¹⁾ Natürliches Monomorin I weist einen positiven $[\alpha]_D$ -Wert auf [3c].



a) Mg, THF; b) MnO₂, CH₂Cl₂; c) THF, PPh₃, 2-Nitrocyclohexanon; d) abs. EtOH, EtONa; e) 10% Pd/C, EtOH, 8–12 atm H₂, dann HCl; f) Boc-on, NEt₃, THF; g) LiClA, THF, dann I₂; h) TFA, dann NEt₃, THF, dann Trennung der Epimere (39% **10**, 48% **9**); i) Epimerisierung von **9** zu **10**: LiCl, THF, dann I₂, dann AcOH (pH ca. 4), NaBH₃CN, CH₃OH (69% **9**); j) LiAlH₄, THF; k) SOCl₂ l) Bu₃SnH, AIBN, Toluol.

Es ist bekannt, dass in offenkettigen 4-Nitroalkanonen die NO₂ zur Amino-Gruppe reduziert werden kann, und dass diese nach der Imin-Bildung mit der (C=O)-Gruppe durch katalytische Hydrierung *cis*-Pyrrolidine bildet [3a][9]. In Gegenwart von 10% Pd/C wurde der Ester **5** zum *cis*-Pyrrolidin **6** cyclisiert. Nach Einführung des Boc-Restes an das N-Atom von **6** [10] wurde das entstandene Derivat **7** an C(α) iodiert [11], um eine Cyclisierung zu ermöglichen. Das Halogen-Derivat **8** entstand in 50% Ausbeute (bzgl. **5**). Nach Entfernung der Schutzgruppe mit CF₃COOH [12] wurde **8** mit Et₃N cyclisiert. Es entstand ein Gemisch der beiden an C(5) epimeren Octahydroindolizine, nämlich das *trans*-5-Epimer **10** in 39% und das *cis*-5-Epimer **9** in 48% Ausbeute.

Das für die Synthese von Monomorin I (**1**) ungeeignete **10** wurde zum gewünschten Isomeren **9** epimerisiert, indem zunächst an C(5) iodiert [11] und danach unter AcOH-Katalyse das Immonium-Salz erzeugt wurde, welches mit NaBH₃CN das Epimere **9** lieferte. Nach der Cyclisierung und der Epimerisierung wurde **9** in 75% Gesamtausbeute (bezogen auf den α-Iodoester **8**) gewonnen.

Wurde eines der beiden Epimere **10** oder **9** bei Raumtemperatur in 0,2M *t*-BuOK-Lösung in THF gerührt, so stellte sich nach *ca.* 40 min ein Gleichgewicht zwischen beiden Epimeren ein, welches sich gemäss DC aus *ca.* 10% **9** und 90% **10** zusammensetzte. Unter diesen Bedingungen ist also **10** das stabilere von beiden.

Nach Reduktion von **9** mit LiAlH₄, Substitution der entstandenen OH-Gruppe in **11** durch ein Cl-Atom [13] und Reduktion der Cl-Verbindung **12** mit Bu₃SnH und 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) in Toluol [14], wurde das Zielmolekül Monomorin I (**1**) in einer Ausbeute von 92% (bzgl. **9**) gewonnen.

Durch die oben beschriebene Synthese wurde Monomorin I (**1**) als Racemat in einer Gesamtausbeute von 34% (bezogen auf das offenkettige 4-Nitroalkanon **5**) hergestellt. Die *cis*-Konfiguration der Zentren C(3) und C(8a) von **1** entstanden während der katalytischen Hydrierung, diejenige an C(5) durch die stereoselektive Reduktion des Imminium-Salzes. Die bereits publizierten IR- [1], ¹H-NMR- [1], ¹³C-NMR- [15] und MS-Daten [1] sind im Einklang mit den von uns gemessenen Werten.

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Falls nicht anders angegeben, gelten: Schmp. auf Mettler-FP-5-Gerät. IR: in CHCl₃, cm⁻¹. ¹H-NMR (und ¹³C-NMR): in CDCl₃ auf Varian XL-200 bei 200 MHz (50,4 MHz), chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem TMS (= 0 ppm). MS: auf Varian MAT 112S bei 70 eV unter Elektronenstoss-Ionisation (EI) oder durch chemische Ionisation (CI) mit 2-Methylpropan, in *m/z* (rel. %).

1. *Hept-1-en-3-ol* (**2**). Ein Gemisch von 52,3 ml (0,5 mol) 1-Chlorobutan, 130 ml abs. THF, 12,15 g (0,5 mol) Mg-Spähen und einem Kristall I, wurde zur Reaktion gebracht. Nachdem die Reaktion abgeklungen war, wurde 3 h unter Rückfluss gekocht, anschliessend auf –25° gekühlt, 33,2 ml (0,5 mol) Acrylaldehyd in 400 ml abs. THF gelöst während 15 min zugetröpfelt und 15 min bei –25° und 1 h bei 0° gerührt, bei 0° 300 ml 30% wässr. NH₄Cl-Lsg. zugegeben, das Gemisch durch eine Glasfritte filtriert und mit Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen vom Lsgm. wurden 48,39 g gelbes Öl erhalten, welches nach Kugelrohrdestillation 29,00 g (51%) **2** als farbloses Öl lieferte. Sdp. 55–60°/18 Torr. IR: 3610 (OH), 3440 (br., OH) 1645, 1600, 1570, 1465, 1460, 1425, 1380. ¹H-NMR: 5,86 (*ddd*, *J* = 17,3, 10,3, 6,3, H–C(2)); 5,20 (*dt*, *J* = 17,3, 1,5, H_f–C(1)²); 5,08 (*ddd*, *J* = 10,3, 1,6, 1,2, H_c–C(1)²); 4,07 (*q*-art. *m*, H–C(3)); 2,27 (br. *s*, OH); 1,70–1,16 (*m*, 6 H); 1,04–0,84 (*t*-art. *m*, 3 H–C(7)). ¹³C-NMR: 141,3 (*d*, C(2)); 114,2 (*t*, C(1)); 73,0 (*d*, C(3)); 36,6, 27,4, 22,5 (*3t*); 13,9 (*q*, C(7)).

2. *Hept-1-en-3-on* (**3**). In 1,5 l CH₂Cl₂ wurden 550 g (*ca.* 6,32 mol) MnO₂ (5 h bei 180°/0,15 Torr getrocknet) vorgelegt, dann 27,57 g (0,24 mol) **2** zugegeben und 4 h bei 20° gerührt. Anschliessend wurden 150 g (*ca.* 1,73 mol) MnO₂ in 3 Portionen in Abständen von 2 h zugeführt. Nach insgesamt 10 h wurde über *Celite* filtriert und das Lsgm. vorsichtig abgedampft. Der Rückstand lieferte nach Kugelrohrdestillation 11,00 g (40%) **3** als farbloses Öl. Sdp. 47–50°/18 Torr. IR: 3100, 3030, 3010, 1680 (C=O), 1615 (C=C), 1470, 1400, 1380. ¹H-NMR: 6,36 (*dd*, *J* = 17,7, 9,8 (H–C(2))); 6,22 (*dd*, *J* = 17,7, 1,9, H_f–C(1)); 5,82 (*dd*, *J* = 9,8, 1,9, H_c–C(1)); 2,59 (*t*, *J* = 7,4, 2 H–C(4)); 1,70–1,52 (*m*, 2 H–C(5)); 1,46–1,24 (*m*, 2 H–C(6)); 0,92 (*t*, *J* = 7,2, 3 H–C(7)). ¹³C-NMR: 200,8 (*s*, C(3)); 136,4 (*d*, C(2)); 127,6 (*t*, C(1)); 39,2, 26,0, 22,2 (*3t*); 13,7 (*q*, C(7)). Anal. ber. für C₇H₁₂O (112,173): C 74,95, H 10,67; gef.: C 75,15, H 10,92.

3. *1-(1'-Nitro-2'-oxocyclohexyl)heptan-3-on* (**4**). In 5 ml THF wurden 0,859 g (7,66 mmol) **3**, 0,741 g (5,29 mmol) 2-Nitrocyclohexanon [8] und 10 mg (3,82 · 10⁻² mmol) Ph₃P 15 h bei 20° gerührt, danach 3 Tropfen MeI zugegeben, 30 min gerührt, das Lsgm. wurde abgezogen, der Rückstand in 16 ml Et₂O aufgenommen und die Et₂O-

²) H_f und H_c bedeuten, dass das betreffende H-Atom *trans*- bzw. *cis*-ständig zu H–C(2) liegt.

Lsg. 3mal mit je 3 ml ges. wässr. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen der Et₂O-Phase und Abdampfen vom Lsgm. wurden 1,358 g gelbes Öl erhalten, welches nach Kugelrohrdestillation 0,978 g (74%) **4** als farbloses Öl lieferte. Sdp. 150°/0,04 Torr. IR: 3020, 1730 (C=O), 1550 (NO₂), 1465, 1455, 1440, 1420, 1380. ¹H-NMR: 2,92–2,70 (*m*, 1 H); 2,70–2,50 (*m*, 2 H); 2,50–2,96 (*m*, 6 H); 1,96–1,42 (*m*, 6 H); 1,42–1,20 (*m*, 3 H); 0,90 (*t*, *J* = 7,2, 3 H–C(7)). ¹³C-NMR: 208,6 (*s*, C(2')); 200,6 (*s*, C(3)); 96,4 (*s*, C(1')); 42,5, 39,6, 37,2, 36,6, 28,9, 26,6, 25,8, 22,2, 21,4 (9); 13,7 (*q*, C(7)). CI-MS: 256 (100, [*M* + 1]⁺), 209 (29, [*M* – NO₂]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₂₁NO₄ (255,317): C 61,16, H 8,29, N 5,49; gef.: C 61,45, H 8,33, N 5,11.

4. 6-Nitro-9-oxotridecansäure-ethylester (**5**). In 150 ml abs. EtOH wurden bei 0° 1,9 g (81,6 mmol) Na gelöst, 9,455 g (37,1 mmol) **4** zugegeben und die Lsg. 3,5 h bei 0° gerührt. Nach Zugabe von 4 ml (69,9 mmol) AcOH wurde eingedampft, der Rückstand in 300 ml ges. wässr. NaHCO₃-Lsg. aufgenommen, 4mal mit je 70 ml CH₂Cl₂ gewaschen, die vereinigten org. Phasen 1mal mit 50 ml H₂O gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand wurde chromatographiert (Kieselgel 60, Merck, Hexan/Et₂O 7:3): 9,375 g (84%) **5**, farbloses Öl. Sdp. 205–210°/0,05 Torr. IR: 3020, 1720 (br., C=O), 1550 (NO₂), 1470, 1450, 1420, 1375, 1250. ¹H-NMR: 4,50 (*sept.*-art. *m*, H–C(6)); 4,12 (*q*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 2,46 (*t*, *J* = 7,0, 2 H–C(8)); 2,40 (*t*, *J* = 7,3, 2 H–C(10)); 2,30 (*t*, *J* = 7,3, 2 H–C(2)); 2,17–1,90 (*m*, 3 H); 1,86–1,46 (*m*, 5 H); 1,46–1,11 (*m*, 7 H), darin bei 1,25 (*t*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 0,90 (*t*, *J* = 7,2, 3 H–C(13)). ¹³C-NMR: 208,8 (*s*, C(9)); 173,0 (*s*, C(1)); 87,7 (*d*, C(6)); 60,2 (*t*, Et); 42,5, 37,9, 33,7, 33,5, 27,3, 25,7, 25,1, 24,1, 22,1 (9*t*); 14,1 (*q*, Et); 13,7 (*q*, C(13)). CI-MS: 302 (66, [*M* + 1]⁺), 255 (100, [*M* – NO₂]⁺). Anal. ber. für C₁₅H₂₇NO₅ (301,386): C 59,78, H 9,03, N 4,65; gef.: C 60,00, H 9,18, N 4,64.

5. cis-5-Butyl-2-[4'-(ethoxycarbonyl)butyl]pyrrolidinium-chlorid (**6**). Bei 8–12 atm H₂-Druck wurden 8,362 g (27,8 mmol) **5** in 600 ml abs. EtOH in Gegenwart von 0,97 g 10% Pd/C zu **6** hydriert. Nach Ansäuern mit HCl und Umkristallisation aus Toluol: 6,490 g (80%) **6** als farblose Kristalle. Schmp. 73–75°. IR: 3030, 2760, 2560 (br., NH₂⁺), 1725 (C=O), 1590, 1465, 1420, 1390. ¹H-NMR: 10,20 (br. *s*, 1 H, NH⁺); 9,03 (br. *s*, 1 H, NH⁺); 4,11 (*q*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 3,59–3,34 (*m*, H–C(2), H–C(5)); 2,31 (*t*, *J* = 7,5, 2 H–C(4'))); 2,27–2,00 (*m*, 4 H); 2,00–1,56 (*m*, 7 H); 1,56–1,19 (*m*, 8 H), darin bei 1,25 (*t*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 0,91 (br. *t*, *J* ≈ 7,0, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 172,7 (*s*, COOR); 59,8 (*d*); 59,7 (*t*, Et); 59,6 (*d*); 33,5, 31,3, 31,2, 28,4, 28,0, 25,8, 24,0, 21,9 (8*t*, 9 C); 13,7, 13,4 (2*q*). EI-MS: 256 (2, [*M* + 1]⁺, freie Base), 255 (1, *M*⁺), 211 (6), 210 (33, [*M* – OEt]⁺), 199 (19), 198 (100, [*M* – Bu]⁺), 154 (5), 153 (7), 152 (65), 127 (25), 126 (98, [*M* – C₄H₉COOEt]⁺), 124 (15), 112 (10), 109 (6), 98 (7), 96 (13), 95 (6), 86 (6), 84 (9), 83 (17), 82 (30), 81 (14), 80 (5), 79 (6), 70 (10), 69 (21), 68 (33), 67 (23), 63 (7), 57 (10), 56 (25), 55 (47), 54 (6), 53 (5), 44 (18), 43 (15), 42 (9), 41 (40). Anal. ber. für C₁₅H₂₃NO₂ · HCl (291,865): C 61,73, H 10,36, Cl 12,15, N 4,80; gef.: C 61,46, H 10,26, Cl 12,10, N 4,80.

6. cis-5-[1'-(tert-Butoxy)carbonyl]-5'-butylpyrrolidin-2'-yl]pentansäure-ethylester (**7**). In 50 ml THF wurden 4,446 g (15,2 mmol) **6** und 4,980 g (20,25 mmol) 2-[(tert-Butoxy)carbonyloxiimino]-2-phenylacetonitril vorgelegt, dann unter Kühlen 15,5 ml (111,4 mmol) Et₃N langsam zugegeben und das Gemisch 18 h bei 20° gerührt. Der ausgefallene Festkörper (Et₃N · HCl) wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft, in 200 ml Hexan aufgenommen und 3mal mit je 50 ml kaltem 1*N* wässr. NaOH schnell gewaschen. Die vereinigten wässr. Phasen wurden mit 50 ml Hexan gewaschen, die vereinigten org. Phasen getrocknet und eingedampft. Nach Kieselgel-Chromatographie (Toluol mit 2–5% EtOH) und Kugelrohrdestillation: 5,027 g (93%) **7** als farbloses Öl. Sdp. 180–185°/0,01 Torr. IR (Film): 1740 (C=O, Ester), 1690 (C=O, Urethan), 1480, 1455, 1390. ¹H-NMR: 4,12 (*q*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 3,84–3,58 (*m*, H–C(2'), H–C(5'))); 2,30 (*t*, *J* = 7,4, 2 H–C(2)); 2,06–1,12 (*m*, 28 H), darin bei 1,25 (*t*, *J* = 7,1, CH₃CH₂); 0,90 (*t*, *J* = 6,8, *t*-Bu). ¹³C-NMR: 172,9 (*s*, C(1)); 154,4 (*s*, C=O, Urethan); 78,2 (*s*, *t*-Bu); 59,6 (*t*, Et); 57,9, 57,7 (2*d*, C(2'), C(5'))); 35,3, 35,2, 33,8, 29,1, 28,2 (5*t*); 28,1 (*q*, *t*-Bu); 25,5, 24,5, 22,3 (3*t*); 13,8, 13,7 (2*q*). CI-MS: 356 (30, [*M* + 1]⁺), 256 (100). Anal. ber. für C₂₀H₃₇NO₄ (355,522): C 67,57, H 10,49, N 3,94; gef.: C 67,61, H 10,37, N 3,98.

7. cis-5-[1'-(tert-Butoxy)carbonyl]-5'-butylpyrrolidin-2'-yl]-2-iodopentansäure-ethylester (**8**). Zu einer Lsg. aus 1,61 ml (9,59 mmol) *N*-Cyclohexyl(isopropyl)amin (CIA) in 10 ml abs. THF wurden bei –78° unter Rühren 6 ml (9,96 mmol) 1,6*N* BuLi-Lsg. in Hexan während 15 min getropft, danach wurde 40 min bei 20° gerührt und erneut auf –78° gekühlt. Nun wurden 3,381 g (9,52 mmol) **7** in 10 ml abs. THF während 30 min zugetropft. Die Lsg. wurde auf 20° erwärmt und unmittelbar in eine intensiv gerührte Lsg. von 2,9 g (11,42 mmol) I₂ in 20 ml abs. THF bei –78° 30 min getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 20 min nachgerührt, mit 2,2 ml (38,5 mmol) AcOH angesäuert, das Kühlbad entfernt und das Gemisch 2mal mit je 12 ml 30% wässr. Na₂S₂O₃ · 5H₂O-Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde mit Et₂O verdünnt, getrocknet, das Rohprodukt in 70 ml Et₂O aufgenommen, 3mal mit je 10 ml ges. wässr. Na₂CO₃-Lsg. gewaschen und die wässr. Phasen wurden 1mal mit 7 ml Et₂O ausgeschüttelt. Dann

wurden die vereinigten org. Phasen getrocknet, eingedampft und chromatographiert (Kieselgel 60, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 49:1): 3,069 g (67%) **8**. IR (Film): 1735 ($\text{C}=\text{O}$, Ester), 1690 ($\text{C}=\text{O}$, Urethan), 1480, 1455, 1390. $^1\text{H-NMR}$ (Diastereoisomerengemisch): 4,29 ('*td*', $J = 7,3, 0,8$, $\text{H-C}(2)$); 4,20 (*q*, $J = 7,1$, CH_3CH_2); 3,84–3,62 (*m*, $\text{H-C}(2')$, $\text{H-C}(5')$); 2,10–1,10 (*m*, 28 H), darin bei 1,46 (*s*, *t*-Bu), bei 1,28 (*t*, $J = 7,1$, CH_3CH_2); 0,90 (*t*, $J = 6,7$, *t*-Bu). $^{13}\text{C-NMR}$ (Diastereoisomerengemisch, Verdopplung der Signale von C(1) und C(2), 2 Signale für sekundäre C-Atome fallen zusammen): 170,9, 170,8 (2*s*, C(1)); 154,6 (*s*, $\text{C}=\text{O}$, Urethan); 78,5 (*s*, *t*-Bu); 61,3 (*t*, Et); 58,1, 57,6 (2*d*, C(2'), C(5')); 35,7, 35,5, 35,4, 34,6, 29,2 (5*t*); 28,3 (*q*, *t*-Bu); 25,9, 22,4 (2*t*); 21,2, 21,0 (2*d*, C(2)); 13,9, 13,5 (2*q*). CI-MS: 482 (61, [$M + 1$] $^+$), 382 (100), 324 (92), 254 (46), 126 (50). Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{INO}_4$ (481,418): C 49,90, H 7,54, I 26,36, N 2,91; gef.: C 49,76, H 7,76, I 26,12, N 3,18.

8. r-3-Butyl-1,2,3,5,6,7,8,11-octahydroindolizin-t-5-carbonsäure-ethylester (10) und r-3-Butyl-1,2,3,5,6,7,8,11-octahydroindolizin-c-5-carbonsäure-ethylester (9). Zu 5,855 g (12,17 mmol) **8** wurden bei 0° unter Rühren 15 ml (196,05 mmol) CF_3COOH gegeben. Nach 30 min wurde CF_3COOH i. HV. abgezogen und das erhaltene Gemisch in 10 ml THF aufgenommen und während 1 h in 54 ml (390,3 mmol) Et_3N in 800 ml THF getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 4 h weitergerührt, eingedampft, der Rückstand in 120 ml ges. wässr. Na_2CO_3 -Lsg. aufgenommen, 3mal mit Et_2O gewaschen, die vereinigten Et_2O -Phasen wurden getrocknet und eingedampft: 3,096 g Rohprodukt, welches nach Chromatographie (Kieselgel 60, Hexan/ Et_2O 75:25) und Kugelrohrdestillation der einzelnen Fraktionen 1,208 g (39,2%; R_f ca. 0,3; Sdp. 165–168°/18 Torr) **10** und 1,474 g (47,9%; R_f ca. 0,2; Sdp. 94–97°/0,04 Torr) **9**, beides farblose Öle, ergab.

Daten von 10. IR (Film), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1460, 1445, 1390. $^1\text{H-NMR}$: 4,13 (*q*, $J = 7,1$, CH_3CH_2); 3,81 (*dd*, $J = 5,6, 1,9$, $\text{H-C}(5)$); 3,18–2,98 (*m*, $\text{H-C}(8a)$); 2,86–2,66 (*m*, $\text{H-C}(3)$); 2,06–1,00 (*m*, 19 H), darin bei 1,26 (*t*, $J = 7,1$, CH_3CH_2); 0,89 (*t*, $J = 6,8$, Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 172,7 (*s*, $\text{C}=\text{O}$); 59,6 (*d*); 59,3 (*t*, Et); 56,7, 55,7 (2*d*); 33,0, 31,6, 29,5, 28,2, 27,8, 22,9, 20,6 (8*t*); 14,2, 13,9 (2*q*). CI-MS: 254 (100, [$M + 1$] $^+$), 252 (70), 196 (91, [$M - \text{Bu}$] $^+$), 180 (97, [$M - \text{CO}_2\text{Et}$] $^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (253,388): C 71,10, H 10,74, N 5,53; gef.: C 71,40, H 10,74, N 5,47.

Daten von 9. IR (Film, Konformerengemisch): 2810–2610 (Bohlmann-Banden), 1745 ($\text{C}=\text{O}$), 1735 ($\text{C}=\text{O}$), 1460, 1445, 1380, 1365. $^1\text{H-NMR}$: 4,32–4,06 (*m*, CH_3CH_2); 2,74 (*dd*, $J = 10,0, 4,0$, $\text{H-C}(5)$); 2,36–2,18 (*m*, $\text{H-C}(3)$); 2,08–1,62 (*m*, 7 H); 1,62–1,06 (*m*, 13 H), darin bei 1,29 (*t*, $J = 7,2$, CH_3CH_2); 0,86 (*br. t*, $J \approx 6,7$, Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 174,3 (*s*, $\text{C}=\text{O}$); 67,4, 65,9 (2*d*, C(3), C(5), C(8a)); 60,3 (*t*, Et); 34,4, 30,4, 29,9, 28,8, 28,3, 28,1, 23,7, 22,8 (8*t*); 13,9, 13,8 (2*q*). CI-MS: 254 (90, [$M + 1$] $^+$), 196 (91, [$M - \text{Bu}$] $^+$), 182 (30), 181 (75), 180 (100, [$M - \text{CO}_2\text{Et}$] $^+$). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ (253,388): C 71,10, H 10,74, N 5,53; gef.: C 71,02, H 10,63, N 5,42.

9. Qualitative Epimerisierung von 9 zu 10. Bei 0° wurden zu 5 mg **9** in 0,2 ml 0,2*N* *t*-BuOK in abs. THF gegeben, 3,5 h gerührt und der Reaktionsverlauf mit DC verfolgt. Nach ca. 40 min war das Gleichgewicht erreicht, es wurde mit 2*N* HCl bei 0° neutralisiert. Gemäss DC liegen im Gleichgewichtszustand die zwei Epimere (**10/9**) in einem Verhältnis von ca. 9:1 vor.

10. Epimerisierung von 10 zu 9. Zu einer Lsg. aus 0,37 ml (2,17 mmol) CIA in 2 ml abs. THF wurden bei –78° unter Rühren 1,36 ml (2,17 mmol) 1,6*N* BuLi-Lsg. in Hexan während 15 min zugetropft, danach 40 min bei 20° gerührt und erneut auf –78° gekühlt. Hierauf wurden 0,500 g (1,98 mmol) **10** in 1 ml abs. THF während 5 min zugetropft, das Gemisch auf 20° erwärmt und unmittelbar in eine intensiv gerührte Lsg. von 0,602 g (2,37 mmol) I_2 in 2,1 ml abs. THF bei –78° während 5 min getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min nachgerührt, dann 0,27 ml AcOH zugegeben, das Gemisch auf 20° erwärmt und der Überschuss an I_2 durch langsame Zugabe einer 0,7*M* NaBH_3CN -Lsg. in MeOH (ca. 1 ml, Entfärbung) zerstört. Anschliessend wurden 2 ml (1,4 mmol) der NaBH_3CN -Lsg. und 1 ml AcOH zugegeben, nach 2 h Rühren wurden nochmals 1 ml (0,7 mmol) der NaBH_3CN -Lsg. und 1 ml AcOH zugegeben und das Gemisch 1 h nachgerührt. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in ges. wässr. Na_2CO_3 -Lsg. aufgenommen, 4mal mit Et_2O gewaschen, die vereinigten org. Phasen getrocknet und eingedampft. Chromatographie (Kieselgel 60, Hexan/ Et_2O 75:25) ergab 0,1381 g (27%; R_f ca. 0,3) **10** und 0,3438 g (69%; R_f ca. 0,2) **9**.

11. r-3-Butyl-c-5-(hydroxymethyl)-1,2,3,5,6,7,8,11-octahydroindolizinium-chlorid (11). In abs. THF wurden 1,300 g (5,14 mmol) **9** mit 0,200 g (5,26 mmol) LiAlH_4 reduziert und das nach Aufarbeitung erhaltene Amin als Hydrochlorid isoliert: 1,247 g (98%) **11** als farblose Kristalle. Schmp. 131–134°. IR (KBr): 3300 (*br.*, OH); 2950, 2930, 2870, 2830 (Bohlmann-Bande), 2740, 2660 (*br.*), 2570, 2520 (2740–2520, R_3NH^+), 1630 (*br.*), 1465, 1455, 1430, 1410, 1400, 1385. $^1\text{H-NMR}$: 10,36–10,06 (*br. s*, NH^+); 4,98–4,74 (*br. s*, OH); 4,12–3,84 (*m*, CH_2O); 3,64–3,42 (*m*, $\text{H-C}(5)$); 3,22–3,03 (*m*, $\text{H-C}(3)$); 3,03–2,82 (*m*, $\text{H-C}(8a)$); 2,54–1,74 (*m*, 11 H); 1,66–1,18 (*m*, 5 H); 0,91 (*t*, $J = 6,8$, Bu). $^{13}\text{C-NMR}$: 70,4, 68,4, 66,2 (3*d*, C(3), C(5), C(8a)); 61,9 (*t*, CH_2O); 33,3, 29,3, 28,0, 27,7, 26,1,

22,4, 22,0 (7*t*, 8 C); 13,8 (*q*). CI-MS: 212 (100, [*M* + 1]⁺, freie Base), 180 (60, [*M* – CH₂OH]⁺), 154 (54, [*M* – Bu]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₂₅NO · HCl (247,811): C 63,01, H 10,58, Cl 14,31, N 5,65; gef.: C 63,05, H 10,74, Cl 14,14, N 5,57.

12. *r*-3-Butyl-*c*-5-(chloromethyl)-1,2,3,5,6,7,8,1-*octahydroindolizinium-chlorid* (12 · HCl). Eine Lsg. von 210,0 mg (0,85 mmol) 11 in 3 ml SOCl₂ wurde 10 min unter Rückfluss gekocht, dann das SOCl₂ abgedampft, der Rückstand in 2*N* HCl aufgenommen und 4mal mit Et₂O gewaschen. Die wässr. Phase wurde unter Eiskühlung mit ges. wässr. Na₂CO₃-Lsg. basisch gestellt, 4mal mit Et₂O gewaschen, die vereinigten org. Phasen getrocknet und mit einer ges. HCl-Lsg. in Et₂O angesäuert. Nach Abdampfen des Lsgm., Trocknen i. HV. und über P₂O₅ wurden 220,9 mg (98,2%) 12 · HCl als farblose Kristalle isoliert. Schmp. (AcOEt) 131–133°. IR: 3380 (br., OH, da stark hygroskopisch), 2720, 2660, 2610, 2450 (2720–2450, br., R₃NH⁺), 1470, 1455, 1440, 1420, 1380. ¹H-NMR: 12,03–11,65 (br. s, NH⁺); 4,18 (*dd*, *J* = 12,2, 5,8, 1 H, CH₂Cl); 3,81 (*dd*, *J* = 12,2, 5,4, 1 H, CH₂Cl); 3,60–3,40 (*m*, H–C(5)); 3,26–3,06 (*m*, H–C(3)); 3,02–2,80 (*m*, H–C(8a)); 2,70–2,36 (*m*, 2 H); 2,36–1,80 (*m*, 9 H); 1,66–1,18 (*m*, 5 H); 0,92 (*t*, *J* = 6,8, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR: 70,7, 66,7, 66,1 (3*d*, C(3), C(5), C(8a)); 43,4 (*t*, CH₂Cl); 33,7, 29,2, 28,2, 27,6, 27,5, 25,7, 22,4, 21,9 (8*t*); 13,6 (*q*). CI-MS: 230 (71, [*M* + 1]⁺ freie Base), 228 (30), 194 (56, [*M* – Cl]⁺), 180 (20, [*M* – CH₂Cl]⁺), 174 (37), 172 (100, [*M* – Bu]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₂₄ClN · HCl (266,257): C 58,64, H 9,46, Cl 26,63, N 5,26; gef.: C 58,24, H 9,40, Cl 26,45, N 5,29.

13. *r*-3-Butyl-*c*-5-methyl-1,2,3,5,6,7,8,1-*octahydroindolizin* (= Monomorin 1, 1). Eine Lsg. von 339 mg (1,47 mmol) 12 (durch Lösen von 12 · HCl in ges. wässr. Na₂CO₃-Lsg. und Waschen mit Et₂O freigesetzt), 0,45 ml (1,70 mmol) Bu₃SnH und 2 mg (0,012 mmol) Azobis[isobutyronitril] (AIBN) in 10 ml abs. Toluol wurde 24 h unter Rückfluss gekocht, wobei 0,3 ml (1,14 mmol) Bu₃SnH in zwei, und 8 mg (0,049 mmol) AIBN in vier Portionen in regelmässigen Abständen zugegeben wurden. Anschliessend wurde mit Toluol auf 50 ml verdünnt, die Lsg. 4mal mit je 15 ml 2*N* HCl gewaschen, die vereinigten wässr. Phasen unter Eiskühlung mit 2*N* HCl basisch gestellt und 4mal mit Et₂O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet, mit ges. HCl-Lsg. in Et₂O angesäuert und eingedampft: 328,9 mg (96%) 1 · HCl als farblose Kristalle. Schmp. (AcOEt/CH₂Cl₂) 163–164°. (Nach Lösen von 1 · HCl in 2*N* NaOH, Waschen mit Et₂O, Trocknen und Eindampfen konnte 1 als farbloses Öl isoliert werden.)

Daten von 1: IR (Film): 3960, 3930, 2790, 2720, 2650, 2580 (2790–2580, schwache Bohlmann-Banden), 1465, 1455, 1445, 1380. ¹H-NMR: 2,48 (*m*, H–C(3)); 2,22 (*m*, H–C(5)); 2,09 (*m*, H–C(8a)); 1,98–1,04 (*m*, 19 H), darin bei 1,14 (*d*, *J* = 6,2, CH₃–C(5)); 0,89 (*t*, *J* = 6,8, Bu). ¹³C-NMR³⁾: 67,0 (*d*, C(8a)); 62,8 (*d*, C(3)); 60,1 (*d*, C(5)); 39,6 (*t*, Bu); 35,8 (*t*, C(6)); 30,8 (*t*, C(1)); 30,2 (*t*, C(8)); 29,7 (*t*, C(2)); 29,3 (*t*, Bu); 24,8 (*t*, C(7)); 22,8 (*t*, Bu); 22,8 (*q*, CH₃–C(5)); 14,0 (*q*, Bu). EI-MS: 195 (3, *M*⁺), 194 (8), 181 (10), 180 (61, [*M* – CH₃]⁺), 155 (7), 154 (43), 152 (6), 148 (6), 141 (7), 140 (8), 139 (48), 138 (100, [*M* – Bu]⁺), 137 (6), 136 (17), 124 (14), 123 (7), 122 (14), 110 (8), 109 (7), 108 (7), 96 (10), 95 (23), 94 (9), 93 (10), 91 (7), 84 (5), 82 (11), 81 (8), 80 (6), 79 (6), 77 (8), 70 (15), 69 (12), 68 (14), 67 (15), 57 (7), 56 (13), 55 (27), 54 (9), 53 (8), 44 (10), 43 (17), 42 (14), 41 (51), 40 (20).

Daten von 1 · HCl: IR: 3360, 2740, 2620, 2460 (2740–2460, br., R₃NH⁺), 1470, 1455, 1435, 1420, 1390. ¹H-NMR: 11,51–11,11 (br. s, NH⁺); 3,30–3,08 (*m*, H–C(3)); 3,08–2,90 (*m*, H–C(5)); 2,90–2,74 (*m*, H–C(8a)); 2,74–1,22 (*m*, 19 H), darin bei 1,58 (*d*, *J* = 6,4, CH₃–C(5)); 0,92 (*t*, *J* = 6,9, Bu). ¹³C-NMR: 69,2, 65,4, 61,6 (3*d*, C(3), C(5), C(8a)); 33,1, 30,9, 28,5, 27,5, 27,4, 25,4, 22,2, 21,3 (8*t*); 18,8 (*q*, CH₃–C(5)); 13,1 (*q*, Bu). CI-MS: 196 (100, [*M* + 1]⁺, freie Base), 195 (20, *M*⁺), 194 (32), 138 (98, [*M* – Bu]⁺). Anal. ber. für C₁₃H₂₅N · HCl (231,812): C 67,36, H 11,31, Cl 15,29, N 6,04; gef.: C 67,08, H 11,22, Cl 15,38, N 5,95.

³⁾ Zuordnung der Signale nach [15].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Talman, F. J. Ritter, P. E. J. Verwiel, in 'Mass Spectrometry in Biochemistry and Medicine', Eds. A. Frigerio and N. Castagnoli, Raven-Press, New York, 1974, S. 197; F. J. Ritter, I. E. M. Rotgans, E. Talman, P. E. J. Verwiel, F. Stein, *Experientia* **1973**, 29, 530.
- [2] F. J. Ritter, I. E. M. Brüggemann-Rotgans, P. E. J. Verwiel, C. J. Persoons, E. Talman, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2617; F. J. Ritter, I. E. M. Brüggemann-Rotgans, P. E. J. Verwiel, E. Talman, F. Stein, J. La Brijn, C. J. Persoons, 8th Int. Congr. Int. Union Study Soc. Insects, Wageningen, 1977, S. 41.
- [3] a) R. V. Stevens, A. W. M. Lee, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 102; *ibid.* **1982**, 103; b) P. E. Sonnet, J. E. Oliver, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 289; J. E. Oliver, P. E. Sonnet, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2662; c) J. Royer, H.-P. Husson, *ibid.* **1985**, 50, 670; d) H. Iida, Y. Watanabe, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5513; e) R. Yamaguchi, E.-i. Hata, T. Matsuki, M. Kawanisi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2094; f) N. Yamazaki, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5767; g) C. W. Jefford, Q. Tang, A. Zaslona, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1749.
- [4] M. Vavrecka, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 847.
- [5] M. Vavrecka, Dissertation, Universität Zürich, 1991.
- [6] M. Rosenberger, D. Andrews, F. D. Mana, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 249.
- [7] I. M. Goldman, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1979.
- [8] W. Huggenberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1519.
- [9] M. C. Klotzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2271.
- [10] M. Itoh, D. Hagiwara, T. Kamiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 718.
- [11] M. W. Rathke, A. Lindert, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3995.
- [12] B. F. Lundt, N. L. Johansen, A. Vølund, J. Markussen, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, 12, 258.
- [13] J. F. Kerwin, G. E. Ulliot, R. C. Fuson, C. L. Zirkle, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2961.
- [14] L. W. Menapace, H. G. Kuivila, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 83, 3047; J.-L. Stein, L. Stella, J.-M. Surzur, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 287.
- [15] P. E. Sonnet, D. A. Netzel, R. Mendoza, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 1041; T. A. Crabb, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 109.