

## 56. Synthese des Pyrrolizidin-Alkaloides ( $\pm$ )-Trachelanthamidin

von Albert Horni<sup>1)</sup>, Ivana Hubáček<sup>1)</sup> und Manfred Hesse\*

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

Herrn Professor H. C. Helmut Werner zum 60. Geburtstag gewidmet

(27. XII. 93)

---

### Synthesis of the Pyrrolizidine Alkaloid ( $\pm$ )-Trachelanthamidine

The important intermediate in the synthesis of the title compound **8** is the diastereoisomer mixture of ethyl 2-[2-(1,3 dioxolan-2-yl)ethyl]-5-oxopyrrolidine-3-carboxylate (**3a/3b**) which was prepared from nitromethane, acrylaldehyde, and diethyl fumarate (*Scheme*). Its reduction ( $\text{NaBH}_4$ , *t*-BuOH, MeOH) gave exclusively the *trans*-alcohol **4a**, which was converted to the protected pyrrolidine derivative **6**. The deprotection and reduction of **6** gave the pyrrolizidine alkaloid **8**, characterized as its hydrochloride.

---

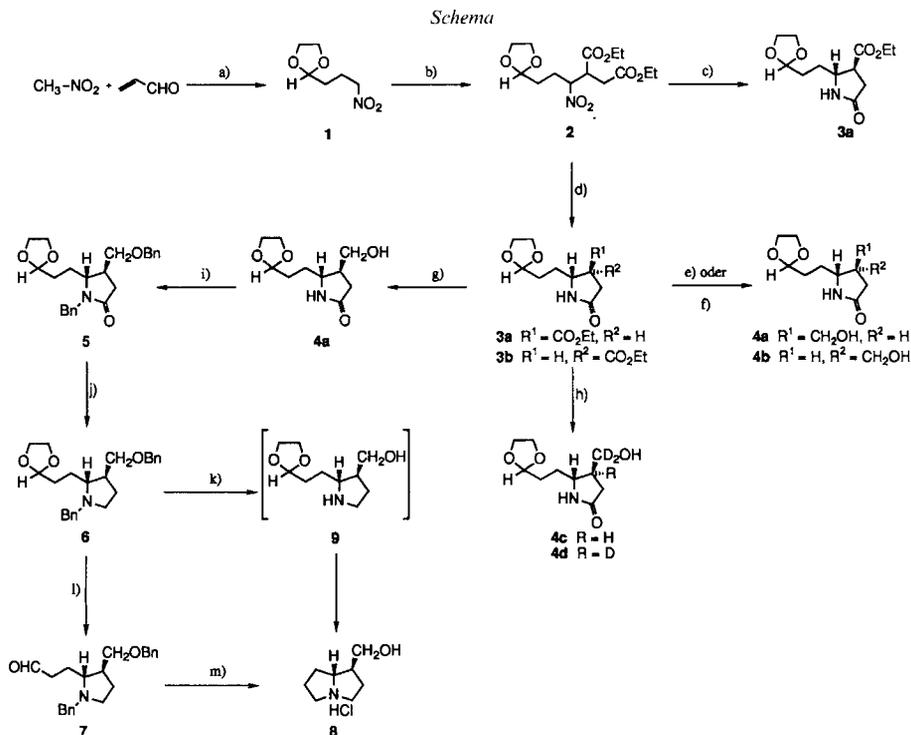
Trachelanthamidin (**8**) ist einer der einfachsten Vertreter der Pyrrolizidin-Alkaloide. Dieser Naturstoff wurde neben drei weiteren Alkaloiden aus den Wurzeln von *Eupatorium maculatum* L. (Compositae) [1], *Heliotropium strygosum* (Boraginaceae) [2] sowie aus anderen *Heliotropium*-Arten [3] isoliert. Die Verbindung wurde bereits von mehreren Autoren über verschiedene Wege synthetisiert [4–6]. Im Anschluss an unsere Xenovenin-Synthese [7] [8] war es naheliegend, auch Trachelanthamidin (**8**) über ein Zwischenprodukt herzustellen, welches sich von Nitromethan ableitet (*Schema*).

4-Nitrobutanal-ethylenacetal (**1**) wurde durch Umsetzung von  $\text{MeNO}_2$  und Acrylaldehyd in Gegenwart katalytischer Mengen  $\text{Bu}_3\text{P}$ , gefolgt von der Einführung der Acetal-Gruppe mit Ethylenglykol in 43% Ausbeute erhalten [9]. Addition von Fumarsäure-diethylester an **1** in Gegenwart von  $\text{CsF}$  auf Alox lieferte den Nitro-diester **2** als farbloses Öl [10]. Bei der Reduktion der  $\text{NO}_2$ -Gruppe mit  $\text{H}_2$ , Pd/C in AcOH/EtOH konnte nach intramolekularem Angriff der zunächst gebildeten Amino- an die (C=O)-Gruppe unter EtOH-Verlust das diastereoisomere Lactam-ester-Gemisch **3a/3b** (ca. 1:1) in 85% Ausbeute erhalten werden. Unter anderen Reduktionsbedingungen ( $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd/C, EtOH [11]) entstand aus **2** nur **3a**, allerdings in nur 26% Ausbeute. Unter diesen Bedingungen tritt an C(4) eine Epimerisierung von **3b** zum bevorzugten **3a** ein. Dieser Vorgang wird auch beobachtet, wenn **3b** mit  $\text{NaOEt/THF}$  behandelt wird; es entsteht dabei ausschliesslich **3a**. Das Diastereoisomer **3b** konnte durch fraktionierte Kristallisation aus dem (1:1)-Gemisch gewonnen werden.

Die Reduktion der Ester-Gruppe in **3a/3b** wurde mit  $\text{NaBH}_4$  [11] durchgeführt. Durch langsames Zutropfen von MeOH zu einem siedenden Gemisch der beiden Diastereoisomeren **3a/3b** (1:1) und  $\text{NaBH}_4$  in *t*-BuOH entstand der Alkohol **4a** in 74% Ausbeute. Erstaunlicherweise bildete sich bei dieser Reduktion nur ein Diastereoisomeres, nämlich die weniger gespannte *trans*-Verbindung **4a**.

Die Konfiguration wurde aus NOE-Experimenten und darüber hinaus durch eine Röntgen-Strukturanalyse bestimmt. Daraus geht hervor, dass **3b** in Gegenwart der Re-

<sup>1)</sup> Teile der Diplomarbeiten von A. H. und I. H., Universität Zürich, 1993 bzw. 1991.



a) 1.  $\text{Bu}_3\text{P}$ , Benzol; 2. Ethylenglykol,  $\text{TsOH}$ ,  $80^\circ$ , 43%; b)  $\text{CsF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ , MeCN, Fumarsäure-diethylester,  $80^\circ$ , 63%; c)  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$ , Pd/C, EtOH, RT., 26%; d)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH/AcOH, RT., 85%; e)  $\text{NaBH}_4$ , THF,  $67^\circ$ , 62%; f)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $67^\circ$ , 73%; g)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, *t*-BuOH,  $82^\circ$ , 74%; h)  $\text{NaBD}_4$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , *t*-BuOD,  $82^\circ$ , 75%; i) NaH, BnBr,  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , THF,  $67^\circ$ , 93%; j)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $67^\circ$ , 69%; k) 1.  $\text{H}_2$ , Pd/C, AcOH; 2. THF, 1N wässr. HCl,  $40^\circ$ ; 3.  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , NaBH<sub>4</sub>, RT., 39%; l) THF, 1N wässr. HCl,  $40^\circ$ , 90%; m) 1.  $\text{H}_2$ , Pd/C, AcOH, RT.; 2. MeOH, HCl, RT., 66%.

duktionsmittel epimerisiert wird. Man kann annehmen, dass durch die Reaktion von  $\text{NaBH}_4$  und MeOH neben Methoxyhydroboraten auch NaOMe entsteht, welches für die Epimerisierung verantwortlich gemacht werden kann. Die Reduktion des Gemisches der beiden Diastereoisomeren **3a/3b** in THF mit  $\text{LiAlH}_4$  liefert die beiden Diastereoisomeren **4a/4b** im gleichen Verhältnis wie **3a/3b** im Ausgangsmaterial. Es tritt also unter diesen Reaktionsbedingungen keine Epimerisierung auf. Zur näheren Untersuchung dieser Reaktion wurden zusätzliche Experimente ausgeführt.

Wird ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren **3a/3b** ohne weitere Zusätze in *t*-BuOH unter Rückfluss ( $82^\circ$ ) 12 h erhitzt, bleibt das ursprüngliche Verhältnis **3a/3b** unverändert, eine Epimerisierung tritt also nicht ein.

Es kommt bereits zu einer Reduktion, wenn ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren **3a/3b** mit  $\text{NaBH}_4$  in *t*-BuOH bei Abwesenheit von MeOH bei erhöhter Temperatur behandelt wird. Diese Reaktion lieferte ebenfalls ein Gemisch der beiden diastereoisomeren Verbindungen **4a/4b** im gleichen Verhältnis wie **3a/3b** im Ausgangsmaterial. Bei dieser Reduktion tritt ohne MeOH keine Epimerisierung ein. Die Stereoselektivität wird

erst durch Zugabe von MeOH erreicht. Folglich wird erst durch die Reaktion von NaBH<sub>4</sub> mit MeOH ein basisches Milieu erhalten, in dem eine vorgängige Epimerisierung der Edukte möglich ist.

Die Reduktion wurde auch unter deuterierenden Bedingungen ausgeführt: Das Ausgangsmaterial wurde zunächst mit CH<sub>3</sub>OD abgedampft (NH→ND) und dann mit NaBD<sub>4</sub>, CD<sub>3</sub>OD, *t*-BuOD reduziert. Nach Aufarbeitung wurde mit NaOMe/*t*-BuOH, Rückfluss, rückgetauscht (C(=O)CD<sub>2</sub>→C(=O)CH<sub>2</sub>; OD→OH; ND→NH). Mit **3a/3b** (1:1) als Ausgangsmaterial entstand ein Gemisch aus 31% **4c** und 69% **4d**. Wurde reines **3a** deuterierend reduziert, entstand ein Gemisch aus 85% **4c** und 15% **4d**. Die Bestimmung des D-Gehaltes erfolgte massenspektrometrisch (vgl. *Exper. Teil*, [12]). Aus diesen Resultaten lässt sich ableiten, dass der Hauptteil von **3a**, welcher die gleiche Konfiguration an C(4) besitzt wie das Produkt **4a**, direkt reduziert wird. Das andere Diastereoisomere **3b** wird unter diesen Bedingungen nicht reduziert, sondern erst epimerisiert und danach reduziert. Nur ein kleiner Teil von **3a** wird auch vorgängig der Reduktion epimerisiert.

Verbindung **4a** ist sehr gut wasserlöslich. Durch Einführung von zwei PhCH<sub>2</sub>-Gruppen in **4a** wurde deren Handhabung vereinfacht und auch die anschließende Reduktion von **5** mit LiAlH<sub>4</sub> zum Pyrrolidin-Derivat **6** ermöglicht. Durch Abspaltung der Schutzgruppen in **6** und Cyclisierung des Aldehyds **7** sollte sich zunächst als Zwischenprodukt ein Immonium-Salz bilden, dessen Reduktion direkt Trachelanthamidin (**8**) ergeben sollte. Die Realisierung dieses Vorhabens gelang auf zwei Weisen: In Analogie zu [13] wurde Verbindung **6** in THF unter Zusatz von 1N wässr. HCl bei 40° 20 h gerührt und der Aldehyd **7** in 90% Ausbeute isoliert. Viele andere Methoden der Acetal-Spaltung versagten<sup>2)</sup>. Die anschließende Debenzylierung von **7** mit H<sub>2</sub> in AcOH in Gegenwart von Pd/C lieferte schliesslich das Zielmolekül **8**·HCl in 66% Ausbeute. Die spektroskopischen Daten sind mit denen in [20] identisch.

Wurde das Amin **6** mit H<sub>2</sub> in Gegenwart von Pd/C in AcOH debenzyliert, liess sich das Hydroacetat von **9** isolieren. Auf eine Reinigung dieser Verbindung wurde wegen ihrer hohen Flüchtigkeit verzichtet. Durch anschließende Behandlung mit 1N wässr. HCl in THF konnte die (C=O)-Gruppe entschützt werden, wobei die Cyclisierung eintrat. Durch Zugabe von NaBH<sub>3</sub>CN wurde das entstandene Immonium-Ion reduziert und **8**·HCl in 39% Ausbeute isoliert. Wegen der grossen Flüchtigkeit von **9** traten bei der Abdampfoperation von AcOH Substanzverluste auf, welche für die relativ geringe Ausbeute von 39% verantwortlich sind.

Wir danken den analytischen Abteilungen unseres Instituts, insbesondere Herrn H. Frohofer für die Mikroanalysen, Frau Dr. A. Lorenzi und Herrn N. Bild für die Massenspektren, Herrn Dr. A. Linden für die Röntgen-Strukturanalyse, sowie den Herren D. Nanz und Th. Plüss für die NOE-Experimente und die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren.

<sup>2)</sup> Unter den folgenden Reaktionsbedingungen erfolgte keine Acetal-Spaltung: a) TsOH, Aceton, 45° [14]; b) AcOH, HCl, 65° [15]; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Aceton, 55° [16]; d) CHCl<sub>3</sub>, HCl, 55°; e) CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT. [17]; f) PPTS, Aceton, H<sub>2</sub>O, 55° [18]; g) HCOOH, Toluol, RT.; h) 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH, 64° [19]; i) KIO<sub>4</sub>, 6N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Dioxan, 100°.

## Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Hydrierungen: Druckapparatur, *Parr-Instruments-Company Inc.* DC: Kieselgel 60  $F_{254}$  (Merck). Säulenchromatographie: Kieselgel 60  $F$  (Merck, 0,040–0,063 mm). Schmp.: *Mettler Fp 5*. IR: *Perkin-Elmer 297*, in  $\text{cm}^{-1}$ ; in  $\text{CHCl}_3$ .  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Bruker AC 300* (300 MHz) in  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  in ppm rel. zu internem TMS ( $\delta = 0$  ppm),  $J$  in Hz.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: *Varian XL 200* (50 MHz) in  $\text{CDCl}_3$ , interner Standard:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta(\text{C}) = 77,0$  ppm,  $t, ^1J(\text{CD}) = 31,5$  Hz), Multiplizitäten mit DEPT-Experimenten. MS: *Finnigan SSQ MAT 700* oder *Finnigan MAT 90*; in  $m/z$  (rel. %); Elektronenstossionisation (EI), chemische Ionisation (CI) mit Reaktand-Gas  $\text{NH}_3$ .

1. *4-Nitrobutanal-ethylenacetat* (1). Zu einer Lsg. von 13,4 ml (247,4 mmol)  $\text{MeNO}_2$  und 3,3 ml (49,4 mmol) Acrylaldehyd in 50 ml Benzol wurde unter Rühren 1 ml (0,2 mmol) einer 0,2M ( $\text{Bu}_3\text{P}$ -Benzol)-Lsg. so zugeotropft, dass die Temp. nicht über 45° stieg. Dann wurde 20 min bei 0° gerührt, anschliessend 3,32 ml (59,5 mmol) Ethylenglykol und 100 mg (0,5 mmol)  $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  zugegeben, 5 h unter Rückfluss gekocht, mit 20 ml ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ - und 30 ml ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und i. RV. eingengt. Das Rohrprodukt wurde an 320 g Kieselgel ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$  9:2) chromatographiert: 3,49 g (21,7 mmol, 43%) 1. Farbloses Öl. IR: 2960w, 2890w, 2770w, 1555s, 1435w, 1380m, 1370w, 1235w, 1145m, 1105w, 1080w, 1035m, 945w, 915w, 870w, 830w.  $^1\text{H-NMR}$ : 4,84 ( $t, J = 4,2, \text{H-C}(1)$ ); 4,39 ( $t, J = 7,2, 2 \text{H-C}(4)$ ); 3,93–3,76 ( $m, 4 \text{H-C}(\text{Acetal})$ ); 2,09 (*quint.*-artiges  $m, J = 7,3, 2 \text{H-C}(3)$ ); 1,74–1,68 ( $m, 2 \text{H-C}(2)$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 103,2 ( $d, \text{C}(1)$ ); 75,2 ( $t, \text{C}(4)$ ); 69,9 ( $t, 2 \text{C}(\text{Acetal})$ ); 30,5 ( $t, \text{C}(3)$ ); 21,5 ( $t, \text{C}(2)$ ). CI-MS: 180 (11), 179 (100,  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ), 162 (4,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (161,16): C 44,72, H 6,88, N 8,69; gef.: C 44,60, H 6,90, N 8,80.

2. *6-(1',3'-Dioxolan-2'-yl)-3-(ethoxycarbonyl)-4-nitrohexansäure-ethylester* (2). Zu 30,006 g (186,2 mmol) 1, 400 ml abs. MeCN und 12,590 g (19,3 mmol)  $\text{CsF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (entsprechend [21]) wurden bei 20° unter Rühren 32,112 g (186,5 mmol) Fumarsäure-diethylester getropft und bei 50° gerührt. Nach 12, 21 und 36 h wurden 8,68 g (13,3 mmol), 9,25 g (13,9 mmol) bzw. 7,23 g (10,8 mmol)  $\text{CsF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  zugegeben, nach 60 h abgekühlt und über *Celite* in 450 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ges.  $\text{Et}_2\text{O}$  filtriert. Das Lsgm. wurde abgedampft, der Rückstand in 400 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und mit 2N HCl, ges. wässr.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges. wässr.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, getrocknet und i. RV. eingengt: 61,08 g Rohprodukt, welches im Kugelrohr bei 140°/2,5·10<sup>-2</sup> atm destilliert wurde: 38,92 g (116,7 mmol, 63%) 2. Farbloses Öl. IR: 3030w, 2985s, 2940m, 2890m, 1735s (C=O), 1555s ( $\text{NO}_2$ ), 1475m, 1465m, 1445m, 1395m, 1375s, 1180s, 1145s, 1095m, 1030s, 945m, 860m.  $^1\text{H-NMR}$  (Diastereoisomerenmischung<sup>3</sup>): 4,96–4,85 ( $m, \text{H-C}(4), \text{H-C}(2')$ ); 4,24–4,09 ( $m, 2 \text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3,97–3,81 ( $m, 4 \text{H-C}(\text{Acetal})$ ); 3,49 (*ddd, J = 12,2, 8,7, 4,2, 0,5 \text{H}\_A\text{-C}(3)); 3,36 (*ddd, J = 12,0, 6,5, 3,5, 0,5 \text{H}\_B\text{-C}(3)); 2,84 (*dd, J = 10,0, 5,0, 0,5 \text{H}\_A\text{-C}(2)); 2,78 (*dd, J = 10,0, 5,0, 0,5 \text{H}\_B\text{-C}(2)); 2,64 (*dd, J = 9,4, 4,7, 0,5 \text{H}\_A\text{-C}(2)); 2,48 (*dd, J = 17,0, 3,8, 0,5 \text{H}\_B\text{-C}(2)); 2,21–2,07 ( $m, \text{H-C}(5)$ ); 1,97–1,84 ( $m, \text{H-C}(5)$ ); 1,82–1,68 ( $m, 2 \text{H-C}(6)$ ); 1,29–1,17 ( $m, 2 \text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (Diastereoisomerenmischung): 170,5, 170,4, 170,1, 170,0 (4s, 2 C=O); 103,3, 102,8 (2d, C(2')); 87,3, 86,9 (2d, C(4)); 64,9, 64,8 (2t, 2 C(Acetal)); 61,6, 60,9 (2t, 2  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 44,4, 43,8 (2d, C(3)); 32,1, 32,1 (2t, C(2)); 29,5, 29,4 (2t, C(6)); 24,9, 24,4 (2t, C(5)); 13,9, 13,8 (2q, 2  $\text{CH}_3$ ). CI-MS: 353 (12), 351 (100,  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ), 334 (14,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 305 (7), 304 (54), 289 (8), 287 (62), 258 (6), 235 (24). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_8$  (333,34): C 50,45, H 6,95, N 4,20; gef.: C 50,23, H 7,01, N 4,11.******

3. *trans/cis-2-[2'-(1'',3''-Dioxolan-2''-yl)ethyl]-5-oxopyrrolidin-3-carbonsäure-ethylester* (3a/3b). Bei ca. 3 atm  $\text{H}_2$ -Druck wurden 11,505 g (34,5 mmol) 2 in einem Gemisch aus 460 ml abs. EtOH und 230 ml AcOH in Gegenwart von 3,13 g Pd/C (10%) 163 h hydriert. Nach dem Filtrieren über *Celite* wurde das Lsgm. i. RV. eingengt, der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen, mit festem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  auf pH 11 gebracht und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach dem Filtrieren über Watte wurde die org. Phase i. RV. eingengt. Das Rohprodukt wurde an 350 g Kieselgel ( $\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{EtOH}$ ) chromatographiert: 7,545 g (29,3 mmol, 85%) 3a/3b. Gelbes Öl. IR: 3430w, 2990m, 2960m, 2890m, 2770w, 1730s (C=O, Ester), 1690s (C=O, Amid), 1630w, 1560w, 1440w, 1420m, 1370m, 1350m, 1300w, 1260m, 1180m, 1140s, 1110m, 1030m, 940w, 860w.  $^1\text{H-NMR}$  (Diastereoisomerenmischung): 6,49 (br. s, NH); 5,00–4,84 ( $m, \text{H-C}(2'')$ ); 4,21, 4,20 (2q, je  $J = 7,1, \text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4,02–3,81 ( $m, \text{H-C}(2), 4 \text{H-C}(\text{Acetal})$ ); 3,43 (*ddd, erscheint als q, J = 8,6, 0,5 \text{H-C}(3)); 2,91–2,55 ( $m, 0,5 \text{H-C}(3), 1,5 \text{H-C}(4)$ ); 2,41 (*dd, J = 17,1, 8,9, 0,5 \text{H-C}(4)); 1,90–1,49 ( $m, 2 \text{H-C}(1'), 2 \text{H-C}(2'')$ ); 1,29, 1,28 (2t, je  $J = 7,1, \text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (Diastereoisomerenmischung): 176,1, 175,4 (2s, C(5)); 172,5, 170,9 (2s,  $\text{C}=\text{O}$ ); 103,7, 103,6 (2d, C(2'')); 64,8, 64,7 (2t, 2 C(Acetal)); 61,1, 60,8 (2t,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 56,9, 55,0 (2d, C(2)); 45,2, 43,4 (2d, C(3)); 35,5, 32,2 (2t, C(4)); 30,4, 30,0, 29,9, 25,8 (4t, C(1'), C(2'')); 14,1, 14,0 (2q,  $\text{CH}_3$ ). CI-MS: 516 (19,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ); 276 (6,  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ); 259 (13), 258 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ); 213 (7); 197 (7); 196 (70). Anal. ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (257,29): C 56,02, H 7,44, N 5,44; gef.: C 55,91, H 7,36, N 5,71.**

Durch fraktionierte Kristallisation ( $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ ) konnte aus dem Diastereoisomerenmischung 3b als farblose Kristalle gewonnen werden: Schmp. 99,3–100,9°.  $^1\text{H-NMR}$ : 6,34 (br. s, NH); 4,78 ( $t, J = 4,2, \text{H-C}(2'')$ ); 4,13 ( $q,$

<sup>3</sup>) Die Indices A und B bedeuten, dass die jeweiligen Protonen den Diastereoisomeren A bzw. B zugeordnet wurden.

$J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{H}_2)$ ; 3,93–3,76 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(2)$ , 4  $\text{H}-\text{C}(\text{Acetal})$ ); 3,37 ( $ddd$ , erscheint als  $q$ ,  $J = 8,6$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 2,72 ( $dd$ ,  $J = 17,1$ , 8,6,  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 2,34 ( $dd$ ,  $J = 17,1$ , 8,7,  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 1,72–1,40 ( $m$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ , 2  $\text{H}-\text{C}(2')$ ); 1,22 ( $t$ ,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3$ ).

4. *Epimerisierung von 3b zu 3a*. Zu einer Lsg. von 159,9 mg (0,62 mmol) **3b** in 10 ml THF wurden 0,05 ml (0,05 mmol) einer 1M NaOEt-Lsg. in EtOH getropft und anschliessend 15 h unter Rückfluss erhitzt. Es wurde i. RV. eingengt, der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Watte filtriert und i. RV. eingengt: 123,6 mg (0,48 mmol, 77%) **3a**. Farbloses Öl.  $^1\text{H-NMR}$ : 6,51 (br. s, NH); 4,92 ( $t$ ,  $J = 4,2$ ,  $\text{H}-\text{C}(2'')$ ); 4,20 ( $q$ ,  $J = 7,0$ ,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{H}_2)$ ); 4,03–3,84 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(2)$ , 4  $\text{H}-\text{C}(\text{Acetal})$ ); 2,90–2,82 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 2,74–2,63 ( $m$ , 2  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 1,87–1,73 ( $m$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ , 2  $\text{H}-\text{C}(2')$ ); 1,28 ( $t$ ,  $J = 7,1$ ,  $\text{CH}_3$ ).

5. *Verbindung 3a*. Zu einer Suspension von 190 mg Pd/C (10%) und 1,005 g (3,0 mmol) **2** in 6 ml EtOH wurden 0,87 g (13,8 mmol)  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  gegeben, 15 h gerührt, anschliessend über *Celite* filtriert und i. RV. eingengt. Nach Aufnahme des Rückstandes in 15 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die org. Phase wurde durch Watte filtriert und i. RV. eingengt. Der Rückstand (451 mg oranges Öl) wurde an 20 g Kieselgel ( $\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{EtOH}$ ) gereinigt: 197,8 mg (0,77 mmol, 26%) **3a**. Farbloses Öl.

6. *trans-5-[2'-(1',3''-Dioxolan-2''-yl)ethyl]-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-on (4a)*. Zu einer siedenden Lsg. von 627 mg (2,4 mmol) von **3a/3b** (1:1) und 230 mg (6,0 mmol)  $\text{NaBH}_4$  in 8 ml *t*-BuOH wurden 2 ml MeOH und 2 ml *t*-BuOH während 2 h getropft und anschliessend weitere 3 h unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lsg. wurde i. RV. eingengt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgeschlämmt und an 40 g Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  12:1) gereinigt: 382 mg (1,8 mmol, 74%) **4a**, als farbloses Öl, welches nachträglich kristallisierte. Schmp. 66,5–67,3°. IR: 3620w, 3430m, 2997m, 2950m, 2925m, 2885m, 1685s (C=O), 1555w, 1410m, 1260m, 1140s, 1030m, 945m, 905w.  $^1\text{H-NMR}$ : 6,51 (br. s, NH); 4,88 ( $t$ ,  $J = 4,1$ ,  $\text{H}-\text{C}(2'')$ ); 4,00–3,83 ( $m$ , 4  $\text{H}-\text{C}(\text{Acetal})$ ); 3,64 ( $d$ ,  $J = 6,3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3,54–3,49 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(5)$ ); 2,74 (br. s, OH); 2,55–2,46 ( $dd$ ,  $J = 16,6$ ,  $J = 8,6$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 2,30–2,13 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 1,83–1,56 ( $m$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ , 2  $\text{H}-\text{C}(2')$ ). NOE (ohne %-Angaben): 3,64 ( $\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{H}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}-\text{C}(4)$ ,  $\text{H}-\text{C}(5)$ ); 3,54–3,49 ( $\text{H}-\text{C}(5) \rightarrow \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{H}-\text{C}(1')$ ,  $\text{H}-\text{C}(2')$ ); 2,30–2,20 ( $\text{H}-\text{C}(4) \rightarrow \text{H}-\text{C}(3)$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ : 177,5 (s, C=O); 103,8 ( $d$ ,  $\text{C}(2'')$ ); 64,9, 64,8 (2t, 2 C(Acetal)); 63,9 ( $t$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 56,7 ( $d$ , C(5)); 42,1 ( $d$ , C(4)); 32,9 ( $t$ , C(3)); 30,3, 30,0 (2t, C(1'), C(2')). EI-MS: 172 (6), 154 (14), 153 (10), 127 (56), 115 (6), 114 (75), 112 (16), 97 (9), 96 (13), 84 (19), 73 (100), 69 (13), 68 (18), 58 (6), 57 (18), 56 (48), 55 (15), 54 (8). CI-MS: 233 (20,  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ ), 217 (10), 216 (100,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ), 154 (9,  $[\text{M} - \text{Acetal}]^+$ ), 127 (3), 114 (3). Anal. ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (215,25): C 55,80, H 7,96, N 6,51; gef.: C 55,56, H 8,03, N 6,67.

7. *Markierungsversuche an 4a*. *Vorbereitung*: Das Diastereoisomergemisch **3a/3b** wurde durch dreimalige Aufnahme in je 0,5 ml  $\text{CH}_3\text{OD}$  und anschliessendem HV-Abdampfen behandelt.

7.1. *Verbindungen 4c und 4d aus 3a/3b*. Zu einer siedenden Lsg. von 80,7 mg (0,31 mmol) **3a/3b** (1:1) und 46,1 mg (1,09 mmol)  $\text{NaBD}_4$  in 2,5 ml *t*-BuOD wurden während 2 h 0,30 ml  $\text{CD}_3\text{OD}$  und 0,25 ml *t*-BuOD getropft und anschliessend 3 h unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lsg. wurde i. RV. eingengt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgeschlämmt und an 3 g Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  12:1) gereinigt: 50,4 mg (0,23 mmol, 75%) Produkt, welches zum Rücktausch von eventuell in  $\alpha$ -Stellung zur Amid-Gruppe eingebauter D- gegen H-Atome nach Aufnahme in 2,5 ml *t*-BuOH und anschliessender Zugabe von 0,36 ml (1,09 mmol) einer 3N NaOMe-Lsg. in MeOH 5 h unter Rückfluss erhitzt wurde. Das Gemisch wurde i. RV. eingengt und der Rückstand an 3 g Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  12:1) chromatographiert: 42,6 mg (36,9 mmol, 73%) **4c/4d**. Farblose Kristalle. Schmp. 66,0–67,1°.  $^1\text{H-NMR}$ : 6,34 (br. s, NH); 4,87 ( $t$ ,  $J = 4,2$ ,  $\text{H}-\text{C}(2'')$ ); 4,03–3,84 ( $m$ , 4  $\text{H}-\text{C}(\text{Acetal})$ ); 3,54–3,50 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(5)$ ); 3,27 (br. s, OH); 2,51 ( $d$ ,  $J = 17,4$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 2,37–2,20 ( $m$ , 0,3  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 2,16 ( $d$ ,  $J = 17,4$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 1,84–1,60 ( $m$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ , 2  $\text{H}-\text{C}(2')$ ). EI-MS (15 eV): 219 (32), 218 (10), 190 (5), 158 (6), 157 (40), 156 (30), 155 (7), 131 (6), 130 (67), 129 (28), 128 (6), 118 (8), 117 (75), 116 (23), 113 (23), 112 (7), 73 (100), 69 (5), 68 (6), 58 (7), 57 (7), 56 (7).

Zur Berechnung des Markierungsgrades wurde das EI-MS des Produktgemisches aus 7.1 mit dem der unmarkierten Verbindung **4a** verglichen. Die Berechnung erfolgte am EI-MS-Signal von **4a** bei  $m/z$  127, da dieses besser geeignet war als das Molekülionensignal bei  $m/z$  216. Zusammensetzung des Gemisches: 31% **4c**, 69% **4d** [12].

7.2. *Verbindungen 4c und 4d aus 3a*. Zu einer siedenden Lsg. von 57,4 mg (0,22 mmol) **3a** und 35,6 mg (0,85 mmol)  $\text{NaBD}_4$  in 2,5 ml *t*-BuOD wurden während 2 h 0,25 ml  $\text{CD}_3\text{OD}$  und 0,25 ml *t*-BuOD getropft und anschliessend 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde i. RV. eingengt, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgeschlämmt und an 3 g Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  12:1) gereinigt: 35,8 mg (0,17 mmol, 75%) Produkt, welches nach Aufnahme in 2,5 ml *t*-BuOH und anschliessender Zugabe von 0,28 ml (0,85 mmol) einer 3N NaOMe-Lsg. in MeOH 5 h unter Rückfluss erhitzt, dann i. RV. eingengt und an 3 g Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  12:1) chromatographiert wurde: 25,5 mg (0,12 mmol, 71%) **4c/4d**. Farblose Kristalle. Schmp. 66,3–67,5°.  $^1\text{H-NMR}$ : 6,68 (br. s, NH); 4,87 ( $t$ ,  $J = 4,2$ ,  $\text{H}-\text{C}(2'')$ ); 4,00–3,83 ( $m$ , 4  $\text{H}-\text{C}(\text{Acetal})$ ); 3,54–3,49 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(5)$ ); 3,03 (br. s, OH); 2,55–2,46 ( $dd$ ,  $J = 16,6$ , 8,6,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 2,25–2,10 ( $m$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ , 0,6  $\text{H}-\text{C}(4)$ ); 1,79–1,54 ( $m$ , 2  $\text{H}-\text{C}(1')$ , 2  $\text{H}-\text{C}(2')$ ). EI-MS (15 eV):

219 (18), 218 (34), 199 (8), 129 (8), 117 (19), 116 (42), 113 (10), 112 (17), 73 (100), 58 (7), 56 (9). Zusammensetzung des Gemisches: 85% **4c**, 15% **4d** [12].

8. *trans/cis-5-[2'-(1'',3''-Dioxolan-2''-yl)-ethyl]-4-hydroxymethylpyrrolidin-2-on (4a/4b)*. 8.1. *Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>*. Zu einer Suspension von 65,5 mg (1,73 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 5 ml THF wurden innerhalb 10 min 140 mg (0,54 mmol) **3a/3b** (1:1) in 5 ml THF getropft und anschliessend 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf 0° wurden nacheinander 0,07 ml H<sub>2</sub>O, 0,07 ml 15% wässr. NaOH-Lsg. und 0,2 ml H<sub>2</sub>O zugegetropft. Nach Entfernen des Kühlbades wurde 30 min bei RT. gerührt, anschliessend abfiltriert, der Rückstand mit warmem Et<sub>2</sub>O gewaschen und das Filtrat i. RV. eingengt. Das Rohprodukt wurde an 10 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 12:1) chromatographiert: 85,5 mg (0,40 mmol, 73%) **4a/4b** 1:1. Farbloses Öl.

8.2. *Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>*. Ein Gemisch aus 32,1 mg (0,12 mmol) **3a/3b** 1:1 und 89,1 mg (2,36 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 3 ml *t*-BuOH wurden 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde abgekühlt, i. RV. eingengt und der Rückstand an 2 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 12:1) chromatographiert: 15,9 mg (0,074 mmol, 62%) **4a/4b** 1:1, farbloses Öl. <sup>1</sup>H-NMR (Diastereoisomerenmischung): 6,52 (br. s, 0,5 NH<sub>A</sub>); 6,47 (br. s, 0,5 NH<sub>B</sub>); 4,88 (t, *J* = 4,1, H-C(2'')); 4,02–3,83 (m, 4 H-C(Acetal)); 3,77–3,62 (m, CH<sub>2</sub>OH, 0,5 H<sub>A</sub>-C(5)); 3,54–3,49 (m, 0,5 H<sub>B</sub>-C(5)); 2,77–2,67 (m, 0,5 H<sub>A</sub>-C(4), 0,5 OH<sub>A</sub>); 2,55–2,46 (dd, *J* = 16,7, 8,6, 0,5 H<sub>A</sub>-C(3)); 2,42–2,33 (dd, *J* = 16,3, 0,5 H<sub>B</sub>-C(3), darin br. s, 0,5 OH<sub>B</sub>); 2,28–2,12 (m, 0,5 H<sub>A</sub>-C(3), 0,5 H<sub>B</sub>-C(3), 0,5 H<sub>B</sub>-C(4)); 1,84–1,49 (m, H-C(1'), H-C(2')). <sup>13</sup>C-NMR (Diastereoisomerenmischung): 177,6, 177,5 (2s, C=O); 103,8 (d, C(3'')); 64,8, 64,7 (2t, 2 C(Acetal)); 63,7, 60,8 (2t, CH<sub>2</sub>OH); 56,7, 55,9 (2d, C(5)); 42,1, 40,1 (2d, C(4)); 33,3, 32,9 (2t, C(3)); 30,5, 30,3, 30,0 29,6 (4t, C(1'), C(2')).

9. *trans-1-Benzyl-4-[(benzyloxy)methyl]-5-[2'-(1'',3''-dioxolan-2''-yl)ethyl]pyrrolidin-2-on (5)*. Bei –20° wurden unter Ar 120 mg (5,0 mmol) NaH zu einer Lsg. aus 212,1 mg (0,99 mmol) **4a** in 3 ml THF während 15 min gegeben, dann wurde auf RT. erwärmt, 0,23 ml (1,94 mmol) BnBr und 9 mg Bu<sub>4</sub>NI zugegeben und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 10 ml H<sub>2</sub>O wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten org. Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. RV. eingengt und das Rohprodukt (582,1 mg, gelbes Öl) und 30 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>→CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) chromatographiert, 363,0 mg (0,92 mmol, 93%) **5**. Farbloses Öl. IR: 3000m, 2950m, 2880m, 1670s (C=O), 1450m, 1420m, 1360m, 1270m, 1140s, 1120s, 1030m, 945m, 910w, 695m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,48–7,20 (m, 10 arom. H); 5,05 (d, *J* = 15,0, PhCHN); 4,82 (t, *J* = 4,0, H-C(2'')); 4,40 (s, PhCH<sub>2</sub>O); 3,95–3,81 (m, PhCHN, 4 H-C(Acetal)); 3,34–3,27 (m, H-C(3), BnOCH<sub>2</sub>); 2,71–2,61 (m, H-C(3)); 2,35–2,28 (m, H-C(4), H-C(5)); 1,80–1,56 (m, 2 H-C(1'), 2 H-C(2')). <sup>13</sup>C-NMR: 173,3 (s, C=O); 137,6, 136,1 (2s, arom. C); 128,1, 128,0, 127,8, 127,7, 127,5, 127,2, 127,1, 127,0 (8d, 10 arom. C); 103,3 (d, C(2'')); 72,7 (t, PhCH<sub>2</sub>O); 71,8 (t, BnCH<sub>2</sub>O); 64,5, 64,5 (2t, 2 C(Acetal)); 58,7 (d, C(5)); 43,6 (t, PhCH<sub>2</sub>N); 35,4 (d, C(4)); 33,1 (t, C(3)); 28,0, 25,2 (2t, C(1'), C(2')). CI-MS: 398 (4), 397 (26), 396 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 303 (9), 200 (3). Anal. ber. für C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> (395,45): C 72,90, H 7,39, N 3,54; gef.: C 72,59, H 7,16, N 3,59.

10. *trans-1-Benzyl-3-[(benzyloxy)methyl]-2-[2'-(1'',3''-dioxolan-2''-yl)ethyl]pyrrolidin (6)*. Zu einer Suspension von 54,1 mg (1,42 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 5 ml THF wurden innerhalb von 5 min 238,2 mg (0,62 mmol) **5** in 2,5 ml THF getropft und anschliessend über Nacht unter Rückfluss gekocht. Die Lsg. wurde auf 0° gekühlt und nacheinander 0,06 ml H<sub>2</sub>O, 0,06 ml 15% wässr. NaOH-Lsg. und 0,21 ml H<sub>2</sub>O zugegeben. Nach Entfernen des Kühlbades wurde 30 min bei RT. gerührt, anschliessend filtriert, der Rückstand mit warmem Et<sub>2</sub>O gewaschen und i. RV. eingengt. Das Rohprodukt (158 mg, 0,41 mmol, 69%) wurde an 30 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) chromatographiert: 141,2 mg (0,37 mmol, 60%) **6**. Farbloses Öl. IR: 3080w, 3060m, 3000s, 2940s, 2860s, 2790s, 1950w, 1870w, 1810w, 1670w, 1600w, 1490m, 1450s, 1410m, 1360s, 1240m, 1110s, 1030s, 940m, 920m, 690m. <sup>1</sup>H-NMR: 7,36–7,20 (m, 10 arom. H); 4,88 (t, *J* = 4,2, H-C(2'')); 4,50 (d, *J* = 1,6, PhCH<sub>2</sub>O); 4,02–3,82 (m, PhCHN, 4 H-C(Acetal)); 3,42–3,31 (m, BnOCH<sub>2</sub>); 3,14 (d, *J* = 13,0, PhCHN); 2,81 (t, *J* = 7,6, H-C(5)); 2,23–2,04 (m, H-C(2), H-C(3), H-C(5)); 1,93–1,64 (m, 2 H-C(1'), 2 H-C(2'), H-C(4)); 1,64–1,52 (m, H-C(4)). <sup>13</sup>C-NMR: 139,6 (s, arom. C); 138,4 (s, arom. C); 128,6, 128,3, 128,2, 128,0, 127,7, 127,6, 127,6, 127,4, 127,3, 126,6 (10d, 10 arom. C); 104,7 (d, C(3'')); 73,3 (t, PhCH<sub>2</sub>O); 72,9 (t, BnOCH<sub>2</sub>); 66,3 (d, C(2)); 64,7 (t, 2 C(Acetal)); 58,3 (t, C(5)); 52,4 (t, PhCH<sub>2</sub>N); 42,6 (d, C(3)); 29,2, 26,9, 26,4 (3t, C(4), C(1'), C(2')). CI-MS: 384 (4), 383 (27), 382 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 304 (6), 156 (11), 138 (4). Anal. ber. für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (381,49): C 75,56, H 8,19, N 3,67; gef.: C 75,56, H 7,95, N 3,45.

11. *trans-3-{1'-Benzyl-3'-[(benzyloxy)methyl]pyrrolidin-2'-yl}propanal (7)*. Bei 0° wurden zu einer Lsg. von 2,010 g (5,27 mmol) **6** in 60 ml THF 20 ml 1N wässr. HCl innerhalb von 5 min zugegetropft. Die Lsg. wurde langsam auf 40° erwärmt und 20 h gerührt. Anschliessend wurden 20 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und mit festem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH 11 gebracht. Nach Extraktion mit Et<sub>2</sub>O wurden die org. Phasen getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), i. RV. eingengt und der Rückstand an 60 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1) chromatographiert: 1,602 g (4,74 mmol, 90%) **7**. Farbloses Öl. IR: 3080w, 3060w, 3030m, 2960s, 2860m, 1740m, 1600w, 1580w, 1490m, 1450m, 1260s, 1100s, 1030s, 810s, 740s. <sup>1</sup>H-NMR: 9,63 (t, *J* = 1,6, H-C(1)); 7,31–7,12 (m, 10 arom. H); 4,43 (d, *J* = 3,6, PhCH<sub>2</sub>O); 3,88 (d, *J* = 13,1,

PhCHN); 3,43–3,22 (*m*, BnOCH<sub>2</sub>); 3,14 (*d*, *J* = 13,2, PhCHN); 2,80–2,73 (*m*, H–C(2')); 2,56–2,28 (*m*, H–C(3'), 2 H–C(4')); 2,16–2,05 (*m*, 2 H–C(5')); 1,95–1,71 (*m*, 2 H–C(2), 2 H–C(3)). <sup>13</sup>C-NMR: 201,3 (*d*, CHO); 139,0 (*s*, arom. C); 138,1 (*s*, arom. C); 128,3, 128,0, 127,9, 127,8, 127,3, 127,2, 127,1, 127,0, 126,4, 126,3 (10*d*, 10 arom. C); 73,0 (*t*, BnOCH<sub>2</sub>); 65,8 (*d*, C(2')); 58,1 (*t*, C(5)); 52,1 (*t*, PhC<sub>2</sub>H<sub>2</sub>N); 42,1 (*d*, C(4)); 38,8, 26,6, 24,4 (3*t*, C(1), C(2), C(4)); CI-MS: 339 (18), 338 (100, [M + H]<sup>+</sup>), 280 (6).

12. (±)-*Trachelanthamidin-hydrochlorid* ((±)-2,3,5,6,7,7a-Hexahydro-1H-pyrrolizin-1-methanol-hydrochlorid, **8**·HCl). Bei ca. 3 atm H<sub>2</sub>-Druck wurde eine Lsg. aus 364,1 mg (0,95 mmol) **6** in 30 ml AcOH in Gegenwart von 270 mg Pd/C (10%) 15 h hydriert. Nach dem Filtrieren über *Celite* wurde i. RV. eingeeengt, anschliessend der Rückstand in 10 ml THF aufgenommen und bei 0° 4 ml 1N wässr. HCl zugetropft. Nach Erwärmen auf 35° wurde 20 h gerührt, i. RV. eingeeengt, der Rückstand in 5 ml MeOH aufgenommen, 201,7 mg (3,2 mmol) NaBH<sub>3</sub>CN zugegeben und 18 h bei RT. gerührt. Dann wurden 19,8 mg (0,5 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugegeben und weitere 4 h gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt, und der Rückstand an 8 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:1) chromatographiert: 66,7 mg (0,375 mmol, 39%) **8**·HCl.

Bei ca. 3 atm H<sub>2</sub>-Druck wurde eine Lsg. von 1,006 g (2,98 mmol) **7** in 50 ml AcOH in Gegenwart von 850 mg Pd/C (10%) 15 h hydriert. Nach dem Filtrieren über *Celite* wurde i. RV. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde an 36 g Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 7:3:1) chromatographiert: Die Fraktionen, die das Hydroacetat von **8** enthielten, wurden zusammengenommen, i. RV. eingeeengt, in 5 ml MeOH aufgenommen und 3 ml konz. wässr. HCl zugetropft. Nach Einengen i. RV. wurden 351 mg (1,75 mmol, 66%) **8**·HCl isoliert. IR: 3350s, 2960s, 2500s, 1460m, 1390m, 1240m, 1090m, 1040m, 990m, 960w, 900w, 860w, 660m. <sup>1</sup>H-NMR: 11,78 (br. s, NH<sup>+</sup>); 4,15–4,12 (*m*, H–C(5)); 3,83–3,80 (*m*, H–C(2)); 3,72–3,44 (*m*, H–C(2), H–C(8), CH<sub>2</sub>OH); 2,94–2,84 (*m*, H–C(2), H–C(8)); 2,26–1,95 (*m*, 2 H–C(3), H–C(6), OH); 1,86–1,80 (*m*, H–C(6)). <sup>13</sup>C-NMR: 71,6 (*d*, C(5)); 63,0 (*t*, CH<sub>2</sub>OH); 62,9, 62,9 (2*t*, C(2), C(8)); 47,7 (*d*, C(4)); 31,3 (*t*, C(3)); 29,8 (*t*, C(6)); 25,9 (*t*, C(7)). EI-MS: 141 (29, M<sup>+</sup>), 140 (12), 124 (20, [M – OH]<sup>+</sup>), 110 (11, [M – CH<sub>2</sub>OH]<sup>+</sup>), 108 (6), 84 (9), 83 (100), 82 (46), 70 (7), 60 (17), 57 (6), 55 (29), 45 (20), 43 (22), 42 (9), 41 (13). CI-MS: 142 (100, [M + H]<sup>+</sup>).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Y. Tsuda, L. Marion, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1919.
- [2] A. R. Mattocks, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1974.
- [3] H. Birecka, W. Frohlich, L. M. Glickman, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1167.
- [4] S. Takano, N. Ogawa, K. Ogasawara, *Heterocycles* **1981**, *16*, 915.
- [5] H. W. Pinnick, Y. H. Chang, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4662.
- [6] T. Shono, Y. Matsumura, K. Uchida, K. Tsubata, A. Makino, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 300.
- [7] M. Vavrecka, A. Janowitz, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5543.
- [8] A. Janowitz, M. Vavrecka, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1852.
- [9] T. Miyakoshi, *Synthesis* **1986**, 766.
- [10] M. Vavrecka, Dissertation, Universität Zürich, 1991.
- [11] K. Soai, H. Oyamada, A. Ookawa, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 463.
- [12] A. Horni, Diplomarbeit, Universität Zürich, 1993.
- [13] P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewicz, C. Wang, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4178.
- [14] G. Bauduin, D. Bondon, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3269.
- [15] J. A. Zderic, D. C. Limon, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4570.
- [16] F. Huet, A. Lechevallier, J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2521.
- [17] H. Stach, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 315.
- [18] R. Sterzycki, *Synthesis* **1979**, 724.
- [19] A. F. B. Cameron, J. S. Hunt, J. F. Oughton, P. A. Wilkinson, B. M. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 3864.
- [20] A. R. Chamberlin, H. D. Nguyen, J. Y. L. Chung, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1682.
- [21] J. H. Clark, D. G. Cork, M. S. Robertson, *Chem. Lett.* **1983**, 1145.