

Synthese von muscarinanalogen Epoxiden aus Campholen- und Fencholenverbindungen

Synthesis of Muscarin Analogue Epoxides from Campholenic and Fencholenic Compounds

Katrin Anhalt^a, Klaus Schulze^a, Peter Jörchel^b, Marijana Gavranic^a

^a Institut für Organische Chemie, Talstr. 35

^b Institut für Anorganische Chemie, Linnéstr. 3, Universität Leipzig, D-04103 Leipzig

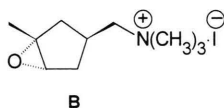
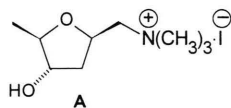
Z. Naturforsch. **54b**, 419–423 (1999); eingegangen am 13. Oktober 1998

Muscarin, Cyclopentene Epoxide, Trimethylammonium Iodide, Campholenic and Fencholenic Derivatives

In connection with the synthesis and epoxidation of campholenic and fencholenic derivatives some trimethylammonium iodides (**2** and **4**) similar to muscarin were prepared. They may be of interest for the investigation of the cholinergic receptor. The stereochemistry of the epoxytrimethylammonium iodide **4a** was determined by NMR and X-ray analysis.

Einleitung

Muscarin **A** ist Inhaltsstoff des Fliegenpilzes (*Amanita muscaria*), verwandter Amanita-Arten, Rißpilzen (*Inocybe*) und Trichterlingen (*Clitocybe*). Muscarin greift im parasympathischen Teil des Nervensystems an den Acetylcholin-Rezeptoren an. Da es von der Acetylcholinesterase nicht abgebaut werden kann, resultiert eine Dauererregung der parasympathischen Zielorgane. Es hat damit die entgegengesetzte Wirkung des Atropins. Muscarin wird nicht zu pharmazeutischen Zwecken verwendet, es hat aber Bedeutung bei der Untersuchung des cholinergen Rezeptors. In den letzten Jahren wurden Strukturanaloga des Muscarins, z. B. das Epoxid **B** synthetisiert und auf ihre Aktivität hin geprüft [1–3]. Wir beschäftigen uns seit einiger Zeit mit der Synthese und Epoxidierung von Campholen- und Fencholenverbindungen [4–6]. Davon abgeleitete Ammoniumsalze sollten ebenfalls muscarinanaloge Eigenschaften aufweisen.



Ergebnisse und Diskussion

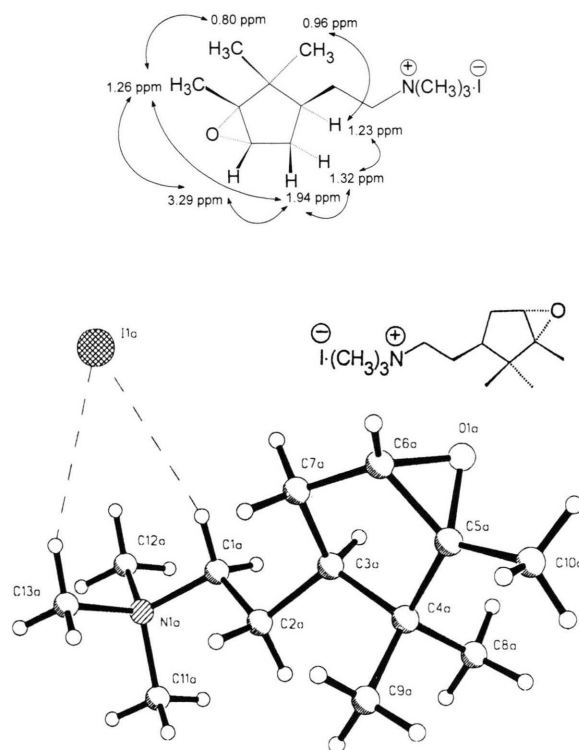
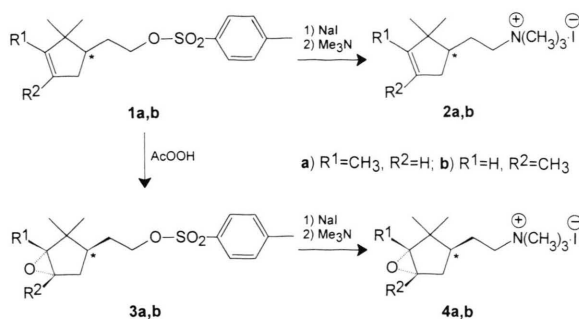
Aus den Tosylaten des Campholen- (**1a**) bzw. Fencholenalkohols (**1b**) konnten mit Peressigsäure und Na₂CO₃ in Methylenchlorid in guten Ausbeuten die *trans*-Epoxide **3a,b** gewonnen werden [7,8]. Analog der Darstellung der Ammoniumsalze **2a,b** aus den Olefinen **1a,b** gelang auch die Synthese der Epoxyammoniumsalze **4a,b** aus den Epoxiden **3a,b** durch Umsetzen mit Natriumiodid und Trimethylamin. Dabei lagen die Ausbeuten der nicht optimierten Reaktionen zu den Ammoniumiodiden nur zwischen 15 und 42%.

In den ¹H-NMR-Spektren ist die Trimethylammoniumgruppe durch Singulets bei etwa 3.1 ppm nachweisbar. Auffällig ist, daß diese Methylgruppen bei den α -Campholenverbindungen **2a** und **4a** im Gegensatz zu den Fencholenderivaten **2b** und **4b** im ¹³C-NMR-Spektrum drei Signale zwischen 52.3 ppm und 52.5 ppm ergeben, was auf eine gehinderte Beweglichkeit der Seitenkette hinweist.

Die *trans*-Stellung des Oxiranrings zur Seitenkette konnte in Verbindung **4a** sowohl durch die Unterschiede der chemischen Verschiebung der Signale der geminalen Methylgruppen im ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektrum [9], im NOE-Differenzspektrum (Formelschema 3) als auch durch eine Röntgenkristallstrukturanalyse (Formelschema 4) nachgewiesen werden.

Die beobachteten NOEs ausgehend von der Methylgruppe am Oxiranring sowohl über C-2 als auch C-5 zur Seitenkette an C-1 beweisen die angegebene Konfiguration.

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. Klaus Schulze.
E-mail: kschulze@organik.orgchem.uni-leipzig.de



In der Struktur ist erkennbar, daß ausgehend vom Fünfring, Seitenkette und Oxiranring in einander entgegengesetzte Richtungen orientiert sind.

Die chirale Verbindung **4a** kristallisiert in der zentrosymmetrischen Raumgruppe $P2_12_12_1$, der Flack-Parameter beträgt $-0,15$ (6).

Experimentelles

Die NMR-Spektren wurden an den Geräten Gemini 200 (1H -NMR: 200 MHz, ^{13}C -NMR: 50.3 MHz), Gemini 2000 (1H -NMR: 200 MHz, ^{13}C -NMR: 50.3 MHz), Gemini 300 (1H -NMR:

300 MHz, ^{13}C -NMR: 75.7 MHz) oder Unity 400 der Fa. Varian (1H -NMR: 400 MHz, ^{13}C -NMR: 100.6 MHz) gemessen. Die IR-Spektren wurden am IR-Gitterspektrophotometer der Fa. Carl-Zeiss-Jena, Modell Specord M 80 oder FT-IR-Spektrometer der Fa. ATI Mattson, Genesis Series erhalten. Die Massenspektren wurden an den Geräten CH6 der Fa. Varian mit 70 eV Anregung, GC-MS-Kopplung: VG 12250 der Fa. Masslab mit 70 eV Anregung, Säule SGE 25QC2/BPX5 (25 m $\times$ 0.22 mm $\times$ 0.25 μ m) oder GC-MS-Kopplung HP 5890-II/5972 Series der Fa. Hewlett-Packard mit 70 eV Anregung, Säule HP5 (30 m $\times$ 0.32 mm $\times$ 0.25 μ m) angefertigt. Gaschromatographische Analysen wurden an einem HP 5890-II der Fa. Hewlett-Packard mit der Säule: HP1 (25 m $\times$ 0.2 mm $\times$ 0.33 μ m) der Fa. Hewlett-Packard durchgeführt. Die angegebenen Schmelzpunkte wurden am Mikroheiztisch nach BOËTIUS der Fa. VEB Wägetechnik Rapido Radebeul ermittelt. Die Röntgenkristallstrukturanalyse wurde an einem Stadi 4 der Fa. Stoe durchgeführt. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim FACHINFORMATIONSZENTRUM KARLSRUHE, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-410135 angefordert werden.

Als Ausgangsstoff diente (1S)-(-)- α -Pinen (81% ee) der Firma Merck. α -Campholenalkohol wurde analog [4,8, vgl. auch mit 10] aus α -Pinen durch Epoxidierung mit 40-proz. Peressigsäure, Camphan-Umlagerung mittels Zinkbromid und anschließende $LiAlH_4$ -Reduktion dargestellt. Fencholenalkohol konnte analog der Literatur [11,12] ausgehend von α -Pinenoxid über *trans*-Pinocarveol und der HBr-Addition zu Bromisofenchol, Dehydrobromierung mit Silbernitrat und ebenfalls $LiAlH_4$ -Reduktion synthetisiert werden.

Tosylierung

Allgemeine Vorschrift: In eine Lösung von 0.10 mol des entsprechenden Alkohols und 0.15 mol *p*-Tosylchlorid in 70 ml abs. Chloroform werden bei 0–3 °C unter Rühren und Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 0.20 mol abs. Pyridin zuge tropft. Man rührt noch 3 h bei R.T. Anschließend gibt man das Reaktionsgemisch auf eine Mischung von 100 g Eis und 33 ml konz. Salzsäure, trennt die organische Phase ab, wäscht sie mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das erhaltene gelbe Öl kühl gestellt und gegebenenfalls von nicht umgesetztem Säurechlorid abfiltriert.

[2-(2,2,3-Trimethylcyclopent-3-enyl)ethyl]-p-toluensulfonat (α -Campholentosylat) (1a)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 18.3 g (0.118 mol) α -Campholenalkohol 34.5 g (94%) gelbes Öl gewonnen, welches sich nach längerem Stehen dunkel färbte. **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3034 ($\text{C}=\text{CH}$), 1598 ($>\text{C}=\text{C}<_{\text{arom.}}$), 1360, 1178 ($>\text{SO}_2$) cm^{-1} ; **MS**: m/z = 308 (<1 , M^+), 294 (<1), 191 (40), 172 (55), 169 (35, M^+ $\text{SO}-\text{Ph}-\text{CH}_3$), 155 (10, $\text{SO}_2-\text{Ph}-\text{CH}_3^+$), 139 (33, $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}^+$), 136 (92), 122 (98), 109 (100); **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 0.69/0.90 (s/s, 3H/3H, 2'- CH_3), 1.56 (s, 3H, 3'- CH_3), 1.57/1.82 (m/m, 1H/1H, 2- CH_2), 1.72 (m, 1H, 1'-CH), 1.77/2.11 (m/m, 1H/1H, 5'- CH_2), 2.42 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 4.04 (m, 2H, 1- CH_2), 5.15 (br s, 1H, 4'-CH), 7.34 (d, 3J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.77 (d, 3J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 13.01 (3'- CH_3), 20.11/26.03 (2'- CH_3), 22.08 ($\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 29.84 (2- CH_2), 35.46 (5'- CH_2), 46.66 (1'-CH), 47.25 (2'-C), 70.79 (1- CH_2), 121.81 (4'-CH), 128.32/130.31/133.30/145.17/148.78 (3'-C, $\text{C}_{\text{arom.}}$).

[2-(2,2,4-Trimethylcyclopent-3-enyl)ethyl]-p-toluensulfonat (Fencholentosylat) (1b)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 19.0 g (0.123 mol) Fencholenalkohol 37.3 g (98%) gelbes Öl gewonnen, welches sich nach längerem Stehen dunkel färbte. **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3020 ($\text{C}=\text{CH}$), 1650 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1600 ($>\text{C}=\text{C}<_{\text{arom.}}$), 1360, 1180 ($>\text{SO}_2$) cm^{-1} ; **MS**: m/z = 293 (8, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 199 (13), 189 (35), 171 (11), 155 (35, $\text{SO}_2-\text{Ph}-\text{CH}_3^+$), 136 (45), 121 (100); **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 0.72/0.94 (s/s, 3H/3H, 2'- CH_3), 1.60 (s, 3H, 4'- CH_3), 1.00–2.50 (m, 5H, 1'-CH, 5'- CH_2 , 2- CH_2), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 4.04 (m, 2H, 1- CH_2), 5.08 (s, 1H, 3'-CH), 7.33 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.78 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 17.14 (4'- CH_3), 22.09 ($\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 22.50/28.44 (2'- CH_3), 29.73 (2- CH_2), 41.95 (5'- CH_2), 46.12 (1'-CH), 46.54 (2'-C), 70.93 (1- CH_2), 127.49/128.34/130.22/130.32/133.68/136.81/145.20 (4'-C, $\text{C}_{\text{arom.}}$), 136.53 (3'-CH).

Epoxidierung

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Mischung aus 0.10 mol Olefin, 0.14 mol wasserfreie Soda und 25 ml Methylenchlorid werden unter kräftigem Rühren bei 40 °C 0.11 mol 40-proz. Peressigsäure so zugepfropft, daß das Lösungsmittels mäßig siedet (Vorsicht, schäumt!). Danach wird noch einige Stunden bei 40 °C gerührt, bis im Gaschromatogramm einer entnommenen Probe kein Edukt

mehr festzustellen ist. Anschließend fügt man etwa 35 ml Wasser langsam zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden intensiv mit 10-proz. Natronlauge, danach mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach negativer Peroxidprobe wird das Lösungsmittel entfernt und das Produkt im Vakuum destilliert oder säulenchromatographisch gereinigt.

trans-[2-(3,4-Epoxy-2,2,3-trimethylcyclopentyl)-ethyl]-p-toluensulfonat (trans-Epoxy- α -campholentosylat) (3a)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 6.0 g (19.5 mmol) α -Campholentosylat (**1a**) 4.5 g (71%) gelbes Öl erhalten, das nach Säulenchromatographie farblos wurde. **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 3017 ($\text{C}=\text{CH}$), 1598 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1359, 1177 ($>\text{SO}_2$), 844 ($-\text{c}-\text{c}-$) cm^{-1} ; **MS**: m/z = 309 (3, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 308 (4), 201 (1), 170 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2\text{S}$), 155 (17), 137 (18), 109 (54), 91 (72); **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 0.70/0.92 (s/s, 3H/3H, 2'- CH_3), 1.16 (m, 1H, 5'- CH_2), 1.29 (s, 3H, 3'- CH_3), 1.35/1.66 (m/m, 1H/1H, 2- CH_2), 1.41 (m, 1H, 1'-CH), 1.91 (m, 1H, 5'- CH_2), 2.44 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 3.18 (br s, 1H, 4'-CH), 4.00 (m, 2H, 1- CH_2), 7.34 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.77 (d, 3J = 6.5 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 13.61 (3'- CH_3), 19.12/21.13 (2'- CH_3), 22.11 ($\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 29.50 (2- CH_2), 32.23 (5'- CH_2), 39.79 (1'-CH), 41.78 (2'-C), 62.57 (4'-CH), 68.96 (3'-C), 70.33 (1- CH_2), 128.35/130.34 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 133.57/145.25 ($\text{C}_{\text{arom.}}$).

trans-[2-(3,4-Epoxy-2,2,4-trimethylcyclopentyl)-ethyl]-p-toluensulfonat (trans-Epoxyfencholentosylat) (3b)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 6.0 g (19.5 mmol) Fencholentosylat (**1b**) 3.5 g (55%) gelbes Öl erhalten, das nach Säulenchromatographie farblos wurde. **IR** (Film): $\tilde{\nu}$ = 1598 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1359, 1189 ($>\text{SO}_2$), 837 ($-\text{c}-\text{c}-$) cm^{-1} ; **MS**: m/z = 324 (13, M^+), 309 (5, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 172 (36, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2\text{S}$), 152 (16), 137 (16), 135 (13), 106 (13), 91 (67), 83 (100); **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 0.69/0.96 (s/s, 3H/3H, 2'- CH_3), 0.70–2.00 (m, 5H, 1'-CH, 5'- CH_2 , 2- CH_2), 1.36 (s, 3H, 4'- CH_3), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 2.81 (s, 1H, 3'-CH), 4.02 (m, 2H, 1- CH_2), 7.33 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.76 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3): δ (ppm) = 18.31 (4'- CH_3), 19.04/22.77 (2'- CH_3), 22.01 ($\text{CH}_3_{\text{arom.}}$), 28.80 (2- CH_2), 37.18 (5'- CH_2), 39.97 (1'-CH), 40.83 (2'-C), 64.04 (4'-C),

70.31 (1-CH₂), 71.61 (3'-CH), 128.39/130.38 (CH_{arom}), 133.55/145.31 (C_{arom}).

Trimethylammoniumsalze

Allgemeine Vorschrift: Zu einer Suspension von 11.12 mmol Natriumiodid in 84 ml abs. Aceton werden 3.25 mmol des entsprechenden Tosylates gegeben und diese Mischung 1 h bei 60 °C gerührt. Danach wird der entstandene Niederschlag abgetrennt und das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in Chloroform gelöst und mit Wasser sowie 2 M Natriumhydrogensulfid-Lösung gewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das Iodintermediat in 25 ml abs. Diethylether aufgenommen und mit einem Überschuß an Trimethylamin (12.5 ml) in einem mit einem Septum verschlossenen Kolben bei R.T. 3 Tage stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Diethylether/Ethanol (1:1) umkristallisiert.

Trimethyl-[2-(2,2,3-trimethylcyclopent-3-enyl)-ethyl]-ammoniumiodid (α -Campholentrimethylammoniumiodid) (**2a**)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 1.00 g (3.25 mmol) α -Campholentosylat (**1a**) 0.32 g (30%) hellgelber Feststoff erhalten. **Fp:** 173–176 °C; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3443, 3004 (C=CH), 2865, 2739 (>N-CH₃, >N-CH₂-), 1636 (>C=C<) cm⁻¹; **MS:** m/z = 181 (<1, M⁺ - CH₃, - I), 149 (2), 137 (5), 128 (48), 111 (8), 95 (9), 81 (11), 69 (30), 44 (100); **¹H-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 0.82/1.00 (s/s, 3H/3H, 2'-CH₃), 1.60 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.63–2.30 (m, 5H, 1'-CH, 5'-CH₂, 2-CH₂), 3.11 (s, 9H, N(CH₃)₃), 3.31 (m, 1H, 1-CH₂), 5.25 (br s, 1H, 4'-CH); **¹³C-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 12.73 (3'-CH₃), 19.88/25.75 (2'-CH₃), 23.06 (2-CH₂), 35.10 (5'-CH₂), 46.99 (2'-C), 47.37 (1'-CH), 52.39/52.46/52.53 (N(CH₃)₃), 65.36 (1-CH₂), 121.50 (4'-CH), 148.10 (3'-C).

Trimethyl-[2-(2,2,4-trimethylcyclopent-3-enyl)-ethyl]-ammoniumiodid (Fencholentrimethylammoniumiodid) (**2b**)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 1.00 g (3.25 mmol) Fencholentosylat 0.15 g (15%) hellgelber Feststoff erhalten. **Fp:** 168–172 °C; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3443, 3009 (C=CH), 2883, 2862, 2735 (>N-CH₃, >N-CH₂-), 1632 (>C=C<) cm⁻¹; **MS:** m/z = 181 (1, M⁺ - CH₃, - I), 149 (5), 142 (5), 128 (65), 95 (5), 58 (100); **¹H-NMR** (DMSO): δ (ppm) =

0.81/0.99 (s/s, 3H/3H, 2'-CH₃), 0.90–2.25 (m, 5H, 1'-CH, 5'-CH₂, 2-CH₂), 1.60 (s, 3H, 4'-CH₃), 3.06 (s, 9H, N(CH₃)₃), 3.33 (m, 2H, 1-CH₂), 5.12 (s, 1H, 3'-CH); **¹³C-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 16.46 (4'-CH₃), 22.19/27.89 (2'-CH₃), 22.67 (2-CH₂), 34.36 (5'-CH₂), 46.04 (2'-C), 46.42 (1'-CH), 52.13 (N(CH₃)₃), 65.14 (1-CH₂), 135.83 (4'-C), 136.02 (3'-CH).

trans-Trimethyl-[2-(3,4-epoxy-2,2,3-trimethylcyclopent-3-enyl)ethyl]-ammoniumiodid (trans-Epoxy- α -campholentrimethylammoniumiodid) (**4a**)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 1.40 g (4.32 mmol) trans-Epoxy- α -campholentosylat (**3a**) als Rohprodukt 0.61 g (42%) hellgelber Feststoff erhalten, der nach Umkristallisation gelbe nadelförmige Kristalle ergab. **Fp:** 199–202 °C; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2868 (>N-CH₃, >N-CH₂-), 1374, 1366 (>C(CH₃)₂), 841 (c-c) cm⁻¹; **MS:** m/z = 197 (1, M⁺ - CH₃, - I), 182 (2, M⁺ - 2CH₃, - I), 152 (<1), 142 (36), 127 (5), 91 (3), 71 (4), 58 (100); **¹H-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 0.80 (s, 3H, cis-2'-CH₃), 0.96 (s, 3H, trans-2'-CH₃), 1.23 (m, 1H, 1'-CH), 1.26 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.32 (m, 1H, 5'-CH₂), 1.44/1.71 (m/m, 1H/1H, 2-CH₂), 1.94 (dd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, 5'-CH₂), 3.08 (s, 9H, N(CH₃)₃), 3.24 (t, ³J = 8.9 Hz, 2H, 1-CH₂), 3.29 (br s, 1H, 4'-CH); **¹³C-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 13.30 (3'-CH₃), 18.73 (cis-2'-CH₃), 21.02 (trans-2'-CH₃), 22.56 (2-CH₂), 31.39 (5'-CH₂), 40.49 (1'-CH), 41.37 (2'-C), 52.37/52.44/52.51 (N(CH₃)₃), 61.45 (4'-CH), 65.13 (1-CH₂), 68.24 (3'-C).

trans-Trimethyl-[2-(3,4-epoxy-2,2,4-trimethylcyclopent-3-enyl)ethyl]-ammoniumiodid (trans-Epoxyfencholentrimethylammoniumiodid) (**4b**)

Nach der allgemeinen Vorschrift wurden aus 1.30 g (4.01 mmol) trans-Epoxyfencholentosylat (**3b**) als Rohprodukt 0.74 g hellgelber Feststoff erhalten, der nach Umkristallisation 0.44 g (32%) gelbe Kristalle ergab. **Fp:** 130–133 °C; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2872 (>N-CH₃, >N-CH₂-), 2362, 834 (c-c) cm⁻¹; **MS:** m/z = 294 (1, M⁺ - C₂H₇N), 281 (4, M⁺ - C₃H₈N), 268 (20), 253 (263), 225 (2), 211 (1, M⁺ - HI), 197 (1, M⁺ - CH₃, - I), 182 (1, M⁺ - 2CH₃, - I), 160 (2), 134 (55), 128 (85, HI), 119 (85), 91 (100); **¹H-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 0.81/1.00 (s/s, 3H/3H, 2'-CH₃), 1.20 (m, 1H, 1'-CH), 1.35 (m, 1H, 5'-CH₂), 1.37 (s, 3H, 4'-CH₃), 1.42/1.68 (m/m, 1H/1H, 2-CH₂), 1.92 (dd, ²J = 13.6 Hz, ³J = 7.0 Hz, 1H, 5'-CH₂), 2.93 (s, 1H, 3'-CH), 3.08 (s, 9H, N(CH₃)₃),

3.26 (t, $^3J = 8.5$ Hz, 2H, 1-CH₂); **¹³C-NMR** (DMSO): δ (ppm) = 18.08 (4'-CH₃), 18.71/22.82 (2'-CH₃), 22.05 (2-CH₂), 36.68 (5'-CH₂), 40.50 (2'-C), 40.55 (1'-CH), 52.39 (N(CH₃)₃), 62.41 (4'-C), 65.11 (1-CH₂), 70.38 (3'-CH).

Dank

Wir danken der Firma *Dragoco Gerberding & Co. GmbH* in Holzminden und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die finanzielle Unterstützung.

-
- [1] M. Giannella, A. Piergentili, M. Pigni, W. Quaglia, G. Rafaiani, S. D. Tayebati, *Chem. Pharm. Bull.* **42**, 1286 (1994).
[2] M. Pigni, L. Brasili, *Il Farmaco Ed. Sc.* **36**, 152 (1981).
[3] C. Melchiorre, F. Gualtieri, M. Giannella, M. Pigni, M. L. Cingolani, G. Gamba, P. Pigni, L. Re, L. Rosini, *Il Farmaco Ed. Sc.* **31**, 218 (1976).
[4] B. Arbusov, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **68**, 1430 (1935).
[5] K. Schulze, H. Uhlig, *Monatsh. Chem.* **120**, 547 (1989).
[6] H. Uhlig, M. Mühlstädt, K. Schulze, *Militzer Ber.* **23** (1985).
[7] H. Haerberlein, F. Scheidl, DOS 2 835 940, C. A. **93**, 26590 (1980).
[8] K. Schulze, A.-K. Habermann, H. Uhlig, L. Weber, R. Kempe, *Liebigs Ann. Chem.* **987** (1993).
[9] C. Chapuis, R. Brauchli, *Helv. Chim. Acta* **75**, 1527 (1992).
[10] U. Wahren, K. Anhalt, I. Sprung, K. Schulze, *Posterpräsentation*, 26. GDCh-Hauptversammlung, Wien, 7.-11. 9. 1997.
[11] K. Schulze, A.-K. Habermann, H. Uhlig, K. Wyßuwa, U. Himmelreich, *J. Prakt. Chem.* **335**, 363 (1993).
[12] I. Sprung, K. Anhalt, K. Schulze, *Monatsh. Chem.*, im Druck.