

Pyrrolizidine, 6. Mitt.<sup>1)</sup>

## Stereoselektive Synthesen von 1- und 2-(8S)-Pyrrolizidinon sowie Untersuchung ihrer Reduktionen mit komplexen Borhydriden\*\*)

Harald Gundermann und Jörg Schnekenburger\*

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76/78, D-2300 Kiel

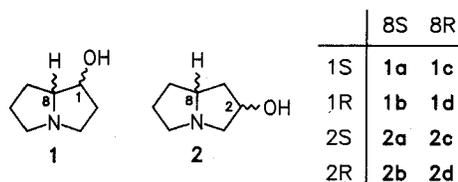
Eingegangen am 20. Mai 1988

Die Titelverbindungen werden ausgehend von (S)-Prolin stereoselektiv dargestellt und anschließend mit komplexen Borhydriden reduziert. Die Reduktionen werden im Hinblick auf ihren stereochemischen Ablauf und möglichen Mechanismus untersucht. Im Verlauf der Reduktion von 1-(8S)-Pyrrolizidinon (**3**) mit  $\text{LiBH}_4$  isoliertes 1-(8S)-Pyrrolizidinon-Boran (**3a**) wird als Reaktionszwischenprodukt postuliert.

## Pyrrolizidines VI: Stereoselective Synthesis of 1- and 2-(8S)-Pyrrolizidinones and Investigation of their Reductions with Complex Boron Hydrides

Starting with (S)-proline the title compounds are stereoselectively synthesized and subsequently reduced by complex boron hydrides. These reductions are studied with regard to their stereochemistry and possible mechanism. During the reduction of 1-(8S)-pyrrolizidinone (**3**) with lithium borohydride 1-(8S)-pyrrolizidinone borane **3a** is isolated, this compound is assumed to be a reaction intermediate.

In früheren Arbeiten hatten pharmakologische Voruntersuchungen ergeben, daß Essigsäureester der diastereomeren 1- und 2-Pyrrolizidinole (1- bzw. 2-Hexahydro-pyrrolizinole) **1** und **2**, Formelschema 1, mit protoniertem oder quartärem Ringstickstoff agonistische Aktivität am Muscarinrezeptor aufweisen<sup>2, 3</sup>.



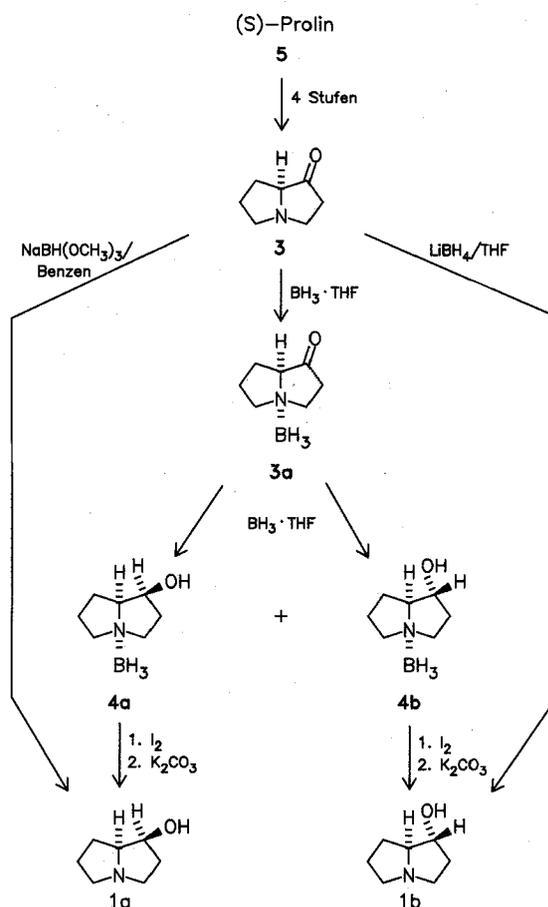
Problem bei der Synthese der Verbindungen **1** und **2** war die Reingewinnung der Stereoisomeren: Für die Trennung der Diastereomeren war eine Drehbandkolonnen-Destillation erforderlich; die anschließende Trennung der Enantiomeren mußte durch klassische Racematspaltung bewirkt werden.

Im folgenden werden neue Versuche zur stereoselektiven Darstellung der Substanzen **1** bzw. **2** beschrieben, bei denen als Reduktionsmittel in erster Linie Boran dient. Hierbei treten als Zwischenprodukte Aminborane auf, die ihrerseits großen Einfluß auf die Stereoselektivität und die Geschwindigkeit der Reduktion ausüben.

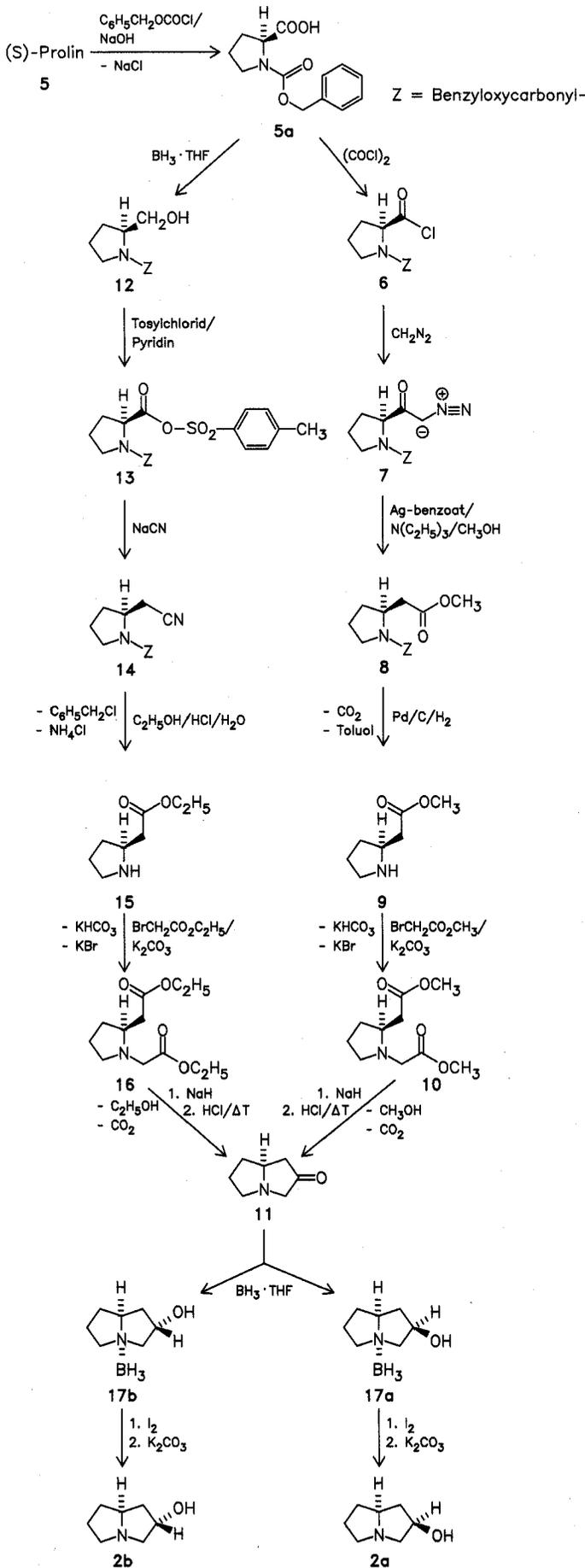
Stereoselektiv waren **1a** und **1b** schon früher ausgehend von (S)-Prolin (**5**) dargestellt worden<sup>2, 4</sup>: Das in 4 Synthesestufen erhaltene (8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-on (**3**) ließ sich einerseits mit großem Überschuß an  $\text{LiBH}_4$  in Tetrahydrofuran (THF) in 98 % Diastereoselektivität (ds)<sup>5</sup> zu **1b**, mit Natrium-trimethoxyborhydrid in Benzol zu **1a** mit einer ds von 98,5 % reduzieren<sup>4</sup> (Formelschema 2). Dieser Syntheseweg wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bis zum Keton **3** beschritten.

Wiederum ausgehend von **5** stellten wir (8S)-Hexahydro-pyrrolizin-2-on (**11**) auf zwei stereoselektiven Synthesewegen dar<sup>4</sup>. Beide erforderten zunächst die Überführung der Aminosäure in ihr Homologes. Dies gelang einmal durch

Arndt-Eistert-Homologisierung des N-geschützten Derivats **5a** mit anschließender Deblockierung (**5a** → **6** → **7** → **8** → **9**)<sup>6, 7</sup>, zum andern nach Reduktion der Carboxylgruppe in **5a** zum Alkohol **12** über das Toluolsulfonat **13** und das Carbo-



\*\*) Teil der Dissertation H. Gundermann, Kiel 1987



nitril **14**<sup>7)</sup> (Formelschema 3). Die so erhaltenen 2-Pyrrolidinylessigsäureester **9** und **15** sind wie das Edukt Prolin S-konfiguriert (Drehwerte s. Experimenteller Teil und Lit.<sup>6, 7)</sup> und wurden nach Alkylierung des Stickstoffs mit Bromessigsäureester zu **10** bzw. **16** nach *Dieckmann* cyclisiert und zum Aminoketon **11** decarboxyliert.

Das äußerst instabile **11** mußte sofort nach der Gewinnung weiter umgesetzt werden: mit  $\text{BH}_3$ -THF-Komplex im Überschuß entstanden die diastereomeren (Aminboran-)Alkohole **17a** und **17b** im Mol-Verhältnis 88:12 in hoher chemischer Ausbeute. Diese konnten leicht säulenchromatographisch (sc) getrennt und jeweils 100 % diastereomerenrein gewonnen werden. Durch Umsetzung mit Jod/Chloroform ließ sich die Borangruppe bequem entfernen. Parallel durchgeführte Reduktionen von **3** mit überschüssigem  $\text{BH}_3$ -THF-Komplex führten zu den gleichen Resultaten: Die Aminborane **4b** und **4a** von **1b** bzw. **1a** entstanden im Mol-Verhältnis 88:12. Auch hier konnte die Borangruppe durch Umsetzung mit Jod (s. o. und Formelschema 2) entfernt werden.

Weil **3** in Lösung einigermaßen stabil ist, erwies es sich als vorteilhaft, Lösungen mit bekanntem Gehalt zur Verfügung zu haben; hierfür wurde eine Gehaltsbestimmung, basierend auf der Reaktion mit Pikrat in alkalischem Milieu unter *Zimmermann*-Bedingungen, ausgearbeitet<sup>8)</sup>.

Reduktionsversuche: Untersuchungen zum Einfluß von Temperatur, Reaktionszeit, Lösungsmittel und Hydridreagenz<sup>4)</sup> auf die Diastereoselektivität der Reduktion von **3** hatten gelehrt, daß die beiden erstgenannten keinen Einfluß haben. Bezüglich der Lösungsmittel (Tab. 1) ergab sich, daß deutliche Einflüsse nur bei Benzol (mit Natrium-trimethoxyborhydrid) sowie 1,4-Dioxan und THF zu erwarten sind. Weil u. a.  $\text{BH}_3$  als Lösung in THF zu beziehen ist und alle übrigen verwendeten Hydride und Reagenzien in letzterem löslich sind, wurden die folgend beschriebenen Versuche ausschließlich in THF durchgeführt.

Tab. 1: Lösungsmittel für Versuche zur diastereoselektiven Hydrierung von (8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-on **3** nach<sup>4)</sup>

Charakter	Solvens
apolar aprotische	Benzol
	Benzol + Kronenether
Ether, Basen	4-Methyl-morpholin
	Diethylether
	1,2-Dimethoxyethan
	1,4-Dioxan
	Tetrahydrofuran (THF)
dipolar aprotische	Acetonitril
	N,N-Dimethylformamid
	Dimethylsulfoxid
protische	Methanol
	Methanol/Wasser 1+1 (v/v)
	Wasser

Die Reduktion von **3** mit  $\text{BH}_3$ -THF-Komplex ergab, wenn das Keton vorgelegt und das Reduktionsmittel in äquimolarer Menge zugetropft wurde, überwiegend nur ein Produkt, nämlich das Aminboran **3a**. Analoge Versuche mit **11** erga-

ben (dc Kontrolle), daß ebenfalls überwiegend das entspr. Aminboran entstanden war; dieses ließ sich jedoch nicht rein isolieren.

Die erfolgreiche Reindarstellung von **3a** ergab die Möglichkeit, den Einfluß weiterer Borohydride nicht allein auf das Aminoketon **3**, sondern auch auf das Aminboran **3a** zu studieren, um u. a. den Ablauf der Reduktion von **3** mit  $\text{LiBH}_4$  - und evtl. weiteren Hydrid-Reagenzien - besser verstehen zu lernen.

In Tab. 2 sind die wesentlichen Ergebnisse zusammengefaßt; ausführliche Beschreibungen s. Lit.<sup>8)</sup>

Tab. 2: Ergebnisse der Reduktionsversuche bei **3**, **3a** und **11**

Hydridreagenz	n(Hydridr.)/ n(Keton)	c(Hydridr.) [mol · l <sup>-1</sup> ]	Diastereoselektivität (ds), % trans-Angriff bei		
			<b>3</b>	<b>3a</b>	<b>11</b> <sup>1)</sup>
$\text{LiBH}_4$	1	0.1	83	79	50
$\text{LiBH}_4$	1	0.25	91	79	50
$\text{LiBH}_4$	4	1.0	91	75	x <sup>2)</sup>
$\text{LiBH}_4$	4	1.0	97 <sup>3)</sup>	x	x
$\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	1	0.1	16	76	30
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	1	0.1	-4)	88	-5)
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	3	0.2	88	88	88
$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	1	0.1			
+ $\text{HCl} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	2	0.2	2	x	6
(1) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$	1	0.1			
(2) $\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	1	0.1	x	x	6
$\text{HCl} \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	1	0.1	x	2	x
$\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	1	0.1	x	< 1	x
Piperidinboran	1	0.1	32	29	x

1) Die Reaktionszeiten für 100 % Umsatz betragen generell 1 bis 2 h; Ausnahmen:  $\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  12 h; **3a** +  $\text{HCl} \cdot \text{Et}_2\text{O}$  72 h; Piperidinboran mit **3** 48 h, mit **3a** 24 h.

2) x: keine Versuche durchgeführt.

3) **3** nach Gehaltsbestimmung der Lösung<sup>8)</sup> ohne Reinigung umgesetzt.

4) Es entsteht ausschließlich **3a**.

5) Es entsteht ausschließlich das (nicht isolierbare) Aminboran von **11**.

Die Stereochemie der kinetisch kontrollierten Umsetzung von Aminoketonen mit komplexen Hydriden wird häufig, ausgehend von der Aminoketonstruktur, aus dem erzielten Stereoisomeren-Verhältnis abgeleitet (s. z. B. Lit.<sup>4, 9, 10, 11)</sup>. Das Stereoisomerenverhältnis der Aminoalkohole wurde auch in der vorliegenden Arbeit durch validierte gc Analyse bestimmt.

Die Untersuchungen (Kieselgel; Diethylether) der Umsetzung von **3** mit  $\text{LiBH}_4$  ergaben zunächst, daß die Produkte ungefähr zu 80 % aus den Aminboranen **4a** und **4b** bestanden (die Verbindungen **4** geben in der Jodkammer einen weißen Fleck, während die Substanzen **1** am Start bleiben und sich braun färben). Die gc Analyse hingegen zeigte nur die beiden peaks der Verbindungen **1**; d. h. unter den Bedingungen der GC wird die Borangruppe abgespalten.

Im Verlauf der Reduktion scheint  $\text{BH}_3$  zu entstehen, das nach primärer Komplexbildung mit THF in dem tertiären Pyrrolizidin-N den günstigsten Reaktionspartner findet. Bonaccorsi et al.<sup>12, 13)</sup> kommen durch quantenchemische Berechnungen an den Systemen  $\text{LiBH}_4$ -Formaldehyd und  $\text{LiBH}_4$ -Aceton ebenfalls zu dem Ergebnis, daß nach Überschreiten des frühen Übergangszustands freies  $\text{BH}_3$  entsteht. Außer als Lewis-Säure kann  $\text{BH}_3$  noch durch Reduktion der

Carbonylgruppe in das Geschehen eingreifen, während **3a** als Boran eines tertiärenamins ein äußerst schwaches Reduktionsmittel darstellt und infolgedessen an der Umsetzung praktisch nicht beteiligt ist. Im Einklang hiermit stehen auch unsere Reduktionsergebnisse (Tab. 2):

Die Umsetzungen von **3** und **3a** mit  $\text{LiBH}_4$  sind konzentrationsabhängig. Bei höherer Hydrid-Konzentration ist die Umsetzungsgeschwindigkeit größer als bei niedriger Konzentration, daher wird im ersten Fall auch mehr Keton durch  $\text{LiBH}_4$  als durch  $\text{BH}_3$  reduziert. Dies führt bei **3a** zu einer kleineren ds, weil  $\text{BH}_3$  offensichtlich eine größere ds als  $\text{LiBH}_4$  aufweist.

Anders liegt der Fall bei **3**: Hier entstehen mit zunehmender  $\text{LiBH}_4$ -Konzentration vermehrt die 1,8-HH-cis-Derivate **1a** und **4a**, d. h. am Aminoketon hat  $\text{LiBH}_4$  die ausgeprägteren stereodifferenzierenden Eigenschaften. Bei der Reduktion von **3** als Rohprodukt (s.<sup>8)</sup> und Tab. 2) sind in der Lösung noch weitere basische Stickstoffverbindungen enthalten<sup>9)</sup>, die das frei werdende  $\text{BH}_3$  binden können; dies dürfte die hohe Ausbeute an **1a** + **4a** erklären. Voraussetzung hierfür ist allerdings, daß die gebildeten Aminborane weniger reaktiv sind - oder eine vergleichbare ds aufweisen. Die Umsetzung mit Piperidin-Boran lehrte, daß dieses zugleich eine geringere ds und eine stark verringerte Reaktivität besitzt - die Umsetzung hiermit ist erst nach 24-36 h beendet.

Das stereochemisch unterschiedliche Verhalten von **3** und **3a** wird durch die Umsetzung mit  $\text{LiBH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  unterstrichen: Hier liegen sogar entgegengesetzte bevorzugte Angriffsrichtungen vor.

Das gleiche Diastereomerenverhältnis bei der Umsetzung von **3** und **3a** mit überschüssigem  $\text{BH}_3$ -THF-Komplex weist darauf hin, daß die (Lewis)-Säure-Base-Reaktion zwischen Boran und Ring-N schneller abläuft als die Reduktion. Bemerkenswert erscheint noch der Umstand, daß sich die ansonsten recht reaktionsträgen Aminborane von **3** und **11**

nach Zusatz von Lewis-Säuren selbst und mit hoher ds reduzieren: **1a** entsteht hierbei zu 98 %, **2b** zu 94 %. Mit  $\text{BF}_3$ -Etherat erfolgte die Umsetzung momentan, während mit HCl in Diethylether ca. 72 h Reaktionszeit erforderlich waren.

Naturgemäß liefern die durch GC bestimmten Diastereomerenverhältnisse noch keine Aufschlüsse über das eigentliche reduzierende Agens oder die tatsächlich reduzierten Spezies; so muß die Klärung dieser Fragen weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Die Diskussion der Konformation der Verbindungen soll in den folgenden Mitt. erfolgen<sup>15</sup>.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen herzlich gedankt.

### Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktmikroskop (Reichert), nicht korr.-Drehwerte: Polarimeter 241 (Perkin-Elmer), Küvetten-Länge 1 dm. – GC: SIGMA 300 mit Dual FID und SIGMA 10 Datensystem (Perkin-Elmer), Carbowax 4000, KOH-behandelt, auf Chromosorb W, Säule 2 mm i.D., 1.8 m lang; Temp.: Säule 190 °C, Injektorblock 230 °C, Detektor 250 °C; Trägergas  $\text{N}_2$  bei 10 ml/min. – IR-Spektren: Acculab 10 (Beckman). – Elementaranalysen: Mikrochem. Labor. Ilse Beetz, Kronach.

Darstellungsvorschriften für die Verbindungen **5a–10** und **12–16** s. Lit.<sup>6–8</sup>), für die Vorstufen zu **3** s. 4, 8).

#### (8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-on (**3**)

Eine Lösung von 4.6 g (20 mmol) (S)-3-(2-Ethoxycarbonylpyrrolidino)propionsäuremethylester<sup>6, 8</sup>) in 20 ml absol. Toluol wird unter  $\text{N}_2$  bei –10 °C zu einer Suspension von 2.5 g (ca. 20 mmol) K-tert.-butylat (95 %) in 20 ml absol. Toluol langsam zugetropft. Anschließend läßt man bei Raumtemp. weiterrühren, bis dc (Kieselgel  $\text{F}_{254}$ , Dichloromethan/Aceton 9 + 1) kein Edukt mehr nachzuweisen ist (2–4 h). Die gelbe Reaktionslösung wird nacheinander mit 10 ml 6N-HCl, 2 × 10 ml Wasser und nochmals 10 ml 6N-HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden nach Sättigen mit NaCl so lange zum Sieden erhitzt, bis die  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion<sup>14</sup>) negativ ausfällt, nach Abkühlen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  auf pH 9 gebracht und 10 bis 15 mal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Chloroformphasen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und Einengen i. Vak. wird der Rückstand sofort bei 0.05 mbar destilliert: 1.75 g (70 %) farblose, niedrigviskoses Öl, das sich an der Luft innerhalb kurzer Zeit gelb färbt. – Pikrat: Schmp. 176–178 °C. –  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_8$  (354.3) Ber. C 44.1 H 3.98 N 15.8 Gef. C 44.2 H 4.02 N 15.9. – IR (KBr): 2970 (CH), 2900–2400 ( $\text{NH}^+$ ), 1765  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

#### (8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-on-boran (**3a**)

2.82 g (22.5 mmol) frisch dargestelltes **3** werden in einem mit einem Magnetrührer versehenen Reaktionsgefäß in 30 ml absol. THF gelöst, die Lösung wird unter  $\text{N}_2$  auf –10 °C gekühlt und das Gefäß anschließend mit einer Serumkappe verschlossen. Mit einer Spritze werden 22 ml (22 mmol) einer 1 M-Boranlösung in THF langsam durch die Serumkappe zugegeben. Nach 1stdg. Rühren des Gemischs bei Raumtemp. wird i. Vak. schonend zur Trockne eingeeengt und der ölige Rückstand sc über 200 g Kieselgel ( $\varnothing$  20 mm; Dichloromethan) gereinigt. Nach Einengen des Elutes i. Vak. bleiben 2.16 g (69 %) farblose Kristalle vom Schmp. 62–68 °C. –  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{BNO}$  (139.0) Ber. C 60.5 H 10.15 N 10.1 Gef. C 60.5 H 10.2 N 10.2. – IR (KBr): 2970 (CH); 2370; 2320; 2280 (BH); 1755  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). – DC:  $R_f = 0.55$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); 0.63 (Diethylether). – GC:  $t_R = 3.24$  min. –  $[\alpha]_D^{25} = -14.6^\circ$  (c = 1.2 in Ethanol 95 %).

#### (1S,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-ol-boran (**4a**)

1.39 g (10 mmol) **3a** werden in 20 ml absol. THF gelöst und bei Raumtemp. mit 20 ml einer gesättigten Lösung von HCl in Diethylether versetzt. Das Gemisch wird so lange gerührt, bis dc ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) kein Edukt mehr nachweisbar ist (bis 72 h). Es wird i. Vak. eingeengt, der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen und mit 10 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  versetzt. Man schüttelt mit ca. 10 mal 20 ml Chloroform aus, trocknet die vereinigten org. Phasen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , engt i. Vak. ein und destilliert den Rückstand bei 0.05 mbar im Kugelrohr. Das Destillat (nach gc Analyse 98 % **1a**) wird in 20 ml absol. THF gelöst und die Lösung bei –10 °C mit 8 ml (8 mmol) 1 M- $\text{BH}_3$  in THF versetzt. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand an 100 g Kieselgel ( $\varnothing$  20 mm; Diethylether) sc gereinigt. **4a** erscheint nach ca. 200 ml Vorlauf im Eluat: 960 mg (68 %) farblose Kristalle vom Schmp. 105–108 °C. –  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BNO}$  (141.0) Ber. C 59.6 H 11.4 N 9.9 Gef. C 60.0 H 11.3 N 9.8. – IR (KBr): 3460 (OH); 2980 (CH); 2370; 2320; 2280  $\text{cm}^{-1}$  (BH). – DC:  $R_f = 0.49$  (Diethylether). – GC:  $t_R = 5.18$  min. –  $[\alpha]_D^{25} = +7.2^\circ$  (c = 1.0 in Ethanol).

#### (1R,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-ol-boran (**4b**)

1.39 g (10 mmol) **3a** werden bei Raumtemp. zu 20 ml (20 mmol) einer 1 M- $\text{BH}_3$ -Lösung in THF hinzugefügt. Nach 2-stdg. Rühren bei Raumtemp. gibt man tropfenweise 5 ml Wasser zu ( $\text{H}_2$ -Entwicklung), läßt dann noch 0.5 h weiterrühren und engt anschließend i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird analog **4a** sc aufgetrennt: **4b** erscheint im Eluat nach **4a** (dc Kontrolle): 880 mg (62 %) farblose Kristalle vom Schmp. 95–98 °C. –  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{BNO}$  (141.0) Ber. C 59.6 H 11.4 N 9.9 Gef. C 60.0 H 11.3 N 9.8. – IR (KBr): wie **4a**. – DC:  $R_f = 0.2$  (Diethylether). – GC:  $t_R = 6.10$  min. –  $[\alpha]_D^{25} = -7.4^\circ$  (c = 1.08 in Ethanol).

#### (1S,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-ol (**1a**)

110 mg (0.78 mmol) **4a** werden in 10 ml Methanol gelöst. Man gibt zunächst 1 ml Wasser und 1 g Na-Acetat ·  $3\text{H}_2\text{O}$  und anschließend nach und nach eine nahezu gesättigte Lösung von Jod in Chloroform zu, bis keine Entfärbung mehr eintritt. Durch tropfenweise Zugabe einer lproz. wäßrigen Lösung von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  wird überschüssiges Jod entfernt, anschließend i. Vak. vom org. Solvens befreit, der Rückstand mit 5 ml gesättigter wäßriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung sowie 5 ml Wasser versetzt und mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand bei 0.05 mbar im Kugelrohr destilliert: 85 mg (86 %) hochviskoses, leicht gelbliches Öl. –  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$  (127.2) Ber. C 66.1 H 10.30 N 11.0 Gef. C 66.2 H 10.3 N 11.0. – IR (Film): 3460 (OH); 2980  $\text{cm}^{-1}$  (CH). – GC:  $t_R = 5.18$  min. –  $[\alpha]_D^{25} = -10.8^\circ$  (c = 1.1 in Ethanol).

#### (1R,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-1-ol (**1b**)

140 mg (1 mmol) **4b** werden analog **4a** umgesetzt: 101 mg (79 %) hochviskoses, gelbliches Öl. –  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$  (127.2) Ber. C 66.1 H 10.30 N 11.0 Gef. C 66.1 H 10.26 N 11.0. – IR (Film): wie **1a**. – GC:  $t_R = 6.10$  min. –  $[\alpha]_D^{25} = -4.8^\circ$  (c = 1.0 in Ethanol).

#### (8S)-Hexahydro-pyrrolizin-2-on (**11**)

4.3 g (20 mmol) (S)-Pyrrolidin-1,2-diessigsäure-dimethylester (**10**)<sup>7, 8</sup>) gelöst in 30 ml absol. THF, werden zu einer Suspension von 0.96 g (21 mmol) NaH (50 %) in 30 ml absol. THF und 0.2 ml absol. Methanol bei 40 °C innerhalb von 10 min getropft, wobei NaH unter Gasentwicklung in Lösung geht. Anschließend wird noch 60 min zum Rückfluß erhitzt, bis dc (Dichloromethan/Aceton = 9 + 1) kein Edukt mehr nachweisbar ist. Das Solvens wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand in 30 ml 3 N-HCl gelöst. Die wäßrige Phase wird mit 20 ml Petrolether ausgeschüttelt, mit NaCl gesättigt und so lange zum Sieden erhitzt, bis der  $\text{FeCl}_3$ -Test<sup>14</sup>) negativ ausfällt. Man kühlt auf Raumtemp. ab, bringt den pH-Wert mit festem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  auf 9 und schüttelt mit 10 mal 20 ml Chloroform aus. Nach Trocknen der vereinigten Chloroformphasen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und Einengen

i. Vak. wird der Rückstand im Kugelrohr bei 0.05 mbar destilliert: 1.10 g (44 %) farbloses, niedrigviskoses Öl, das sich an der Luft in kurzer Zeit braunrot färbt. – Pikrat: Schmp. 180 °C (Z.); C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> (354.3) Ber. C 44.1 H 3.98 N 15.8 Gef. C 44.2 H 4.01 N 15.7. – IR (KBr): 3000 (CH), 2900–2400 (NH<sup>+</sup>), 1760 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**(2R,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-2-ol-Boran (17a)**

Eine Lösung von 1.0 g (8 mmol) frisch dargestelltem **11** in 10 ml absol. THF wird auf -10 °C gekühlt und unter N<sub>2</sub> mittels Spritze durch eine Serumkappe langsam mit 8 ml (8 mmol) 1 M-BH<sub>3</sub> in THF versetzt. Nach 30 min Stehen bei -10 °C werden 10 ml einer gesättigten Lösung von HCl in absol. Diethylether zugefügt, das Reaktionsgemisch wird so lange gerührt, bis dc (Kieselgel, Dichloromethan, R<sub>f</sub> = 0.6) kein **11**-Aminboran mehr nachzuweisen ist. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 50 ml gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und 10 mal mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten org. Phasen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Einengen i. Vak. und Kugelrohrdestillation bei 0.05 mbar wird das so erhaltene Öl in 10 ml absol. THF gelöst und bei -10 °C mit 7 ml (7 mmol) 1 M-BH<sub>3</sub> in THF versetzt. Nach 15 min. Stehen wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand wie bei **4a** beschrieben sc gereinigt. Nach 150–200 ml Vorlauf erscheint **17a** im Eluat. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. 870 mg (70 %) farblose Kristalle vom Schmp. 80–85 °C. – C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>BNO (141.0) Ber. C 59.6 H 11.44 N 9.9 Gef. C 59.5 H 11.37 N 9.8. – IR (KBr): 3500 (OH); 2980; 2880 (CH); 2370; 2320; 2280 cm<sup>-1</sup> (BH). – DC: R<sub>f</sub> = 0.48 (Diethylether). – GC: t<sub>R</sub> = 5.88 min. – [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -1.3° (c = 0.99 in Ethanol).

**(2S,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-2-ol-Boran (17b)**

1.1 g (8.8 mmol) frisch dargestelltes **11** werden in 20 ml absol. THF gelöst; die Lösung wird auf -10 °C gekühlt und mittels einer Spritze durch eine Serumkappe mit 22 ml (22 mmol) 1 M-BH<sub>3</sub> in THF langsam versetzt. Nach 1stdg. Rühren gibt man 5 ml Wasser dazu, rührt noch weitere 30 min und engt anschließend i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird analog **4b/4a** sc gereinigt, wobei **17b** nach gleichzeitig entstandenem **17a** im Eluat erscheint (dc Kontrolle): 700 mg (56 %) farblose, ölige Flüssigkeit. – C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>BNO (141.0) Ber. C 59.6 H 11.44 N 9.9 Gef. C 59.5 H 11.32 N 9.8. – IR (KBr): wie bei **17a**. – DC: R<sub>f</sub> = 0.3 (Diethylether). – GC: t<sub>R</sub> = 5.10 min. – [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -6.0° (c = 1.14 in Ethanol).

**(2R,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-2-ol (2a)**

100 mg (0.7 mmol) **17a** werden entsprechend **4a** umgesetzt: 65 mg (72 %) hochviskoses, schwach gelbliches Öl. – C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO (127.2) Ber. C 66.1 H 10.30 N 11.0 Gef. C 66.0 H 10.25 N 11.0. – IR (Film): 3500 (OH); 2980 cm<sup>-1</sup> (CH). – GC: t<sub>R</sub> = 5.88 min, Gehalt an **2a** 97 %. – [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8.1° (c = 1.45 in Ethanol).

**(2S,8S)-Hexahydro-pyrrolizin-2-ol (2b)**

100 mg (0.7 mmol) **17b** werden analog **4a** umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation wird ein Öl erhalten, das zu gelblich-weißen Kristallen erstarrt: 60 mg (67 %) Kristalle vom Schmp. 75–77 °C. – C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO (127.2) Ber. C 66.1 H 10.30 N 11.0 Gef. C 66.1 H 10.36 N 10.9. – IR (Film): 3555 (OH); 2980 cm<sup>-1</sup> (CH). – GC: t<sub>R</sub> = 5.10 min, Gehalt an **2b** 100 %. – [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +9.1° (c = 1.23 in Ethanol).

**Reduktionsversuche**

**Standardverfahren:** In einem definierten Volumen absol. THF wird 1 mmol Reduktionsmittel vorgelegt. Unter N<sub>2</sub> gibt man die äquimolare Menge **3** bzw. **11**, gelöst in einem definierten Volumen desselben Lösungsmittels, zu (**3a** wird als Feststoff zugegeben). Nach Ablauf der entspr. Reaktionszeiten bei 0 °C bzw. 20 °C – s. Tab. 2 – wird 1 ml Wasser zugesetzt und weitere 30 min später i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in insgesamt 10 ml Ethanol gelöst und vom Ungelösten abfiltriert; vom Filtrat wird 1 µl gc analysiert.

**Literatur**

5. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Vollhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 186 (1977).
- J. Schnekenburger und E. Breit, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 152 (1977).
- J. Schnekenburger und E. Breit, Arch. Pharm. (Weinheim) *310*, 161 (1977).
- Diss. V. Krainbring, Kiel 1980.
- D. Enders und R. W. Hoffmann, Chem. unserer Zeit *19*, 177 (1985).
- J. M. Cassal, A. Fürst und W. Meier, Helv. Chim. Acta *59*, 1917 (1976).
- H. Rüeger und M. Benn, Heterocycles *19*, 1677 (1982).
- Diss. H. Gundermann, Kiel 1987.
- H. S. Aaron, C. P. Rader und G. E. Wicks, J. Org. Chem. *31*, 3502 (1966).
- M. T. Maurette, C. Benard und A. Lattes, Tetrahedron *30*, 3695 (1974).
- E. Costes, C. Benard und A. Lattes, Tetrahedron Lett. *1976*, 1185.
- R. Bonaccorsi, P. Palla und J. Tomasi, J. Molecul. Struct. *87*, 181 (1982).
- R. Bonaccorsi, R. Cimiraaglia, J. Tomasi und S. Miertus, J. Molecul. Struct. *94*, 11 (1983).
- Organikum, S. 731, VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.
- H. Gundermann, J. Schnekenburger und C. Wolff, Arch. Pharm. (Weinheim) *321*, 795; 799 (1988).

[Ph 502]