

(-)-1,8-HH-cis-(1S8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.1.1.c)

340 mg (2,2 mmol) 1.1.1.a werden in 5 ml absol. Äthanol gelöst und in der Kälte 0,8 ml Thionylchlorid zugetropft. Nach Aufarbeitung wie unter 1.2.1.b wird ein dünnflüssiges gelbliches Öl ($[\alpha]_D^{25} -58^\circ$) erhalten, das nach DC zwei Diastereoisomere im Verhältnis 8 : 2 enthält. Die Diastereoisomere werden über Kieselgel wie unter 1.1.c/1.2.c beschrieben getrennt. Nach Destillation des Hauptproduktes im Kugelrohr: 238 mg (67 %) diastereomer einheitliches Öl vom Sdp._{0,2}: 60–65°. Rf: 0,64.

C₁₀H₁₈ClNO₆ (283,7) Ber.: C 42,33 H 6,40 N 4,94 Cl 12,50; Gef.: C 42,21 H 6,39 N 4,85 Cl 12,39.

(+)-1,8-HH-cis-(1R8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.1.2.c)

Aus 300 mg (2,58 mmol) 1.1.2.a in 4 ml absol. Äthanol wie unter 1.2.1.b: Diastereoisomerenmisch, das, nach 1.1.1.c aufgearbeitet, 13,8 mg (39 %) reines Öl vom Sdp._{0,2} 60–65° ergibt.

Anschrift: Prof. Dr. J. Schnekenburger, Gutenbergstr. 76/78, 2300 Kiel.

(Ph 698)

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 186–194 (1977)

Jörg Schnekenburger und Horst Vollhardt¹⁾

Pyrrolizidine V²⁾.

Zur Darstellung diastereoisomer einheitlicher Pyrrolizidin-2-carbonsäuren und 2-Hydroxymethylpyrrolizidine

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 20. April 1976)

Bei der Cyclisierung von 3-(2-Formyl-pyrrol(1))-propionsäureestern entstehen die 3H-Pyrrolizidin-2- bzw. -6-carbonsäureester 4 bzw. 5. Aus 4 und 5 erhält man durch ein- oder zweistufige katalytische Hydrierung ausschließlich 2,8-H-cis-Pyrrolizidin-2-carbonsäureester 1.1, die bei Gegenwart von Alkanolat partiell zu chromatographisch trennbaren cis-trans-Gemischen 1.1/1.2 epimerisieren. Aus den 1 sind die epimeren 2-Hydroxymethylpyrrolizidine 2.1 und 2.2 zugänglich, deren absolute Konfiguration durch CD-Messung am Produkt einer partiellen Racematenspaltung von 2,8-H-cis-2-Hydroxymethylpyrrolizidin zugänglich ist.

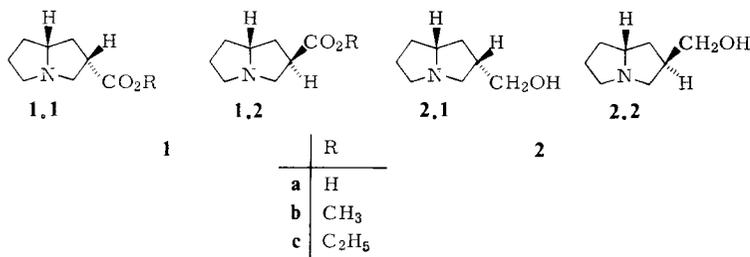
1 Teil der Diss. H. Vollhardt, Kiel 1974.

2 4. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Vollhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 177 (1977).

Pyrrolizidines, V: – Pure Diastereoisomers of Pyrrolizidine-2-carboxylic Acids and 2-Hydroxymethylpyrrolizidines.

Products of the cyclisation of alkyl-3-(formyl-1)-pyrrolpropionates are the alkyl 3*H*-pyrrolizidine-2- and -6-carboxylates **4** and **5**. Catalytic hydrogenation reduces **4** and **5** to the alkyl 2,8-*H*-*cis*-pyrrolizidine-2-carboxylates **1.1**, which epimerize partly in the presence of alkanolate ions. The epimers can be separated by chromatography. The epimeric 2-hydroxymethylpyrrolizidines **2.1** and **2.2** are conveniently prepared from the compounds **1**. The absolute configurations of **2** were determined using partially resolved **2.1**.

Während zahlreiche Pyrrolizidine mit C₁-Substituenten an C-1 bekannt sind³⁻⁷⁾ und auch mit wechselnden Erfolg synthetisch gewonnen werden konnten, sind entsprechende 2-substituierte Pyrrolizidine, z.B. **1**, bislang kaum bekannt geworden.



Brandänge und Mitarb.³⁾ geben in einer kurzen Notiz die Darstellung von 1,8-*cis*-**1** (**1.1**) durch Hydrierung von 3*H*-Pyrrolizin-6-carbonsäuremethylester⁸⁾ und dessen partielle Epimerisierung zum 1,8-*H*-*trans*-Diastereoisomer (**1.2**) (gc Analyse) an. Aus den in der vorhergehenden Mitt.²⁾ genannten Gründen waren wir auch an einem präparativ gangbaren Weg zu stereoisomer einheitlichen **1** bzw. **2** interessiert. Über die Darstellung der reinen Diastereoisomere sowie eine Basis zur Zuordnung der absol. Konfiguration sei im folgenden berichtet.

Bezüglich der Benennung der Diastereoisomere soll wie in früheren Mitt.^{2,9,10)} verfahren werden, (im Formelschema ist für **1.1** bis **2.2** jeweils das 8*R*-Stereoisomere angeführt).

3 S. Brandänge, B. Lünig und C. Lundin, *Acta Chem. Scand.* **27**, 433 (1973).

4 L.B. Bull, C.C.J. Culvenor und A.T. Dick, *The Pyrrolizidine Alkaloids*, *Frontiers of Biology*, Vol. 9, North-Holland Publ. Corp., Amsterdam 1968.

5 A.R. Pomeroy und C. Raper, *Europ. J. Pharmacol.* **14**, 374 (1971).

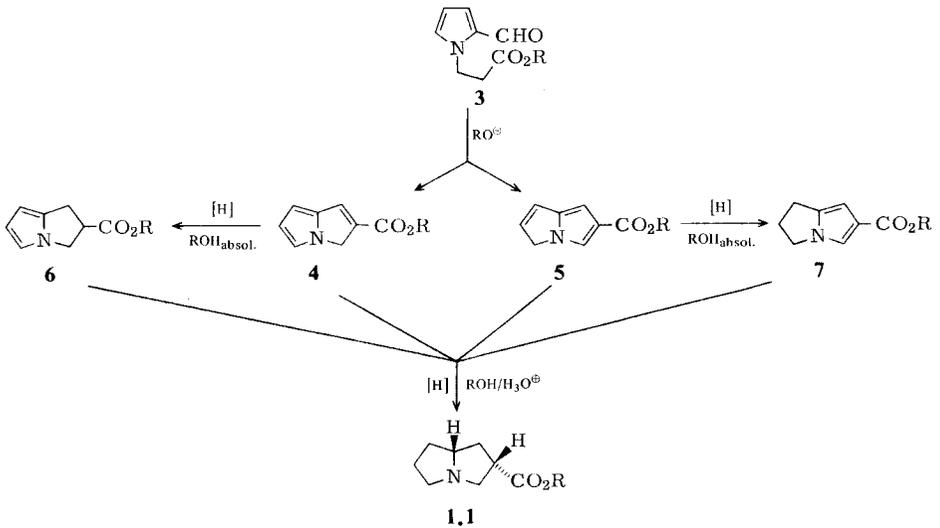
6 S. Brandänge und C. Lundin, *Acta Chem. Scand.* **25**, 2447 (1971).

7 S. Brandänge und I. Granelli, *Acta Chem. Scand.* **27**, 1096 (1973).

8 W. Flitsch und R. Heidhues, *Chem. Ber.* **101**, 3843 (1968).

9 J. Schnekenburger und E. Breit, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 152 (1977).

10 J. Schnekenburger und E. Breit, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **310**, 161 (1977).



Der Syntheseweg (Schema 1) folgt im wesentlichen den Angaben von *Carelli* et al.¹¹⁾, sowie *Flitsch* und *Heidhues*⁸⁾ bis zum 3H-Pyrrolozine-2-(6)-carbonsäureester (4 bzw. 5).

Die Befunde von *Carelli* sowie *Flitsch* und *Heidhues* bezüglich der Struktur des Cyclisierungsproduktes aus 3 differieren allerdings etwas. Estere diskutieren Struktur 4 und geben ein UV-Spektrum mit 3 Banden um 232, 274 und 354 nm an, während letztere, vor allem aufgrund des NMR-Spektrums, Struktur 5 beweisen und 2 UV-Banden bei 253 und 273 nm finden. Die Klärung dieser Unstimmigkeit ergab sich bei der Reinigung des rohen Cyclisierungsproduktes durch SC. Hierbei konnten 2 Verbindungen isoliert werden. Der Hauptteil (5b, c) bildet gelbe Kristalle, während 4b, c in Form farbloser Kristalle in geringerer Menge anfällt.

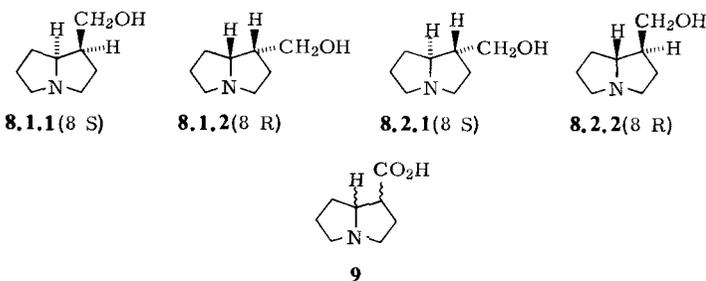
Setzt man nun 3b entsprechend *Flitsch* und *Heidhues* um, so ist das Verhältnis 5b : 4b = 95 : 5, während nach *Carelli* mit 3c die Produkte im Verhältnis 86 : 14 anfallen. Im UV besitzen die 4 eine Bande bei 354 nm (s. Tab. 1), die 5 2 Banden bei 232 und 274 nm. Die UV-Absorption des geringen Anteils an 4b im Reaktionsprodukt von *Flitsch* und *Heidhues* war wohl nicht zu beobachten; hingegen ergab der vergleichsweise größere Anteil an 4c im 5/4 Gemisch nach *Carelli* eine messbare UV-Absorption bei 354 nm. Entgegen den Angaben von *Brandänge* und Mitarb. ergibt die Hydrierung der 4 bzw. 5 sowohl beim Methyl- wie beim Äthylester ausschließlich das Diastereoisomere 1.1. Sie kann in zwei Schritten durchgeführt werden. Hydrierung über Rh/Al₂O₃ in absol. Methanol bzw. Äthanol bei Normaldruck führt unter Absättigung

11 V. Carelli, M. Cardellini und F. Morlacchi, Ann. Chim. Appl. 53, 309 (1963).

des weniger ungesättigten Rings zu **6** bzw. **7**, die zwar je 2 UV-Banden aufweisen, sich aber außer im NMR-Spektrum in der IR-Carbonylfrequenz deutlich unterscheiden. Die **6** sind flüssig, die **7** fest. Bei Gegenwart von Säuren (Essigsäure) und Wasser und unter Druck (10 atü) wird aus **6** bzw. **7** (oder direkt aus **4** bzw. **5**) **1.1** erhalten.

In Gegenwart von Alkanolat erfolgt partielle Epimerisierung von **1.1** zu **1.2** in Übereinstimmung mit Befunden von *Brandänge* und Mitarb.^{3,6)} sowie *Aasen* und *Culvenor*¹²⁾. Hält man die Konzentration an Alkanolat bei 0,2–0,3 m und die Reaktionstemp. bei 0°, so erhält man ein Gemisch von **1.1** und **1.2** (mit 60–70 % Anteil an **1.2**), dessen Komponenten so zu trennen sind. Das Gleichgewicht ist jedoch nur vom thermodynamisch instabileren **1.1** aus zu erreichen²⁾. **1.1a** und **1.2a** sind aus den entspr. Estern am besten durch Hydrolyse mit Bariumhydroxid²⁾ darzustellen. **2.1** und **2.2** erhält man aus den entsprechenden Estern mit LiAlH₄.

Während die **1b, c** mit Bromcamphersulfonsäure nicht in ihre Enantiomere zerlegt werden konnten, gelang dies bei **2.1** partiell. Über das Bromcamphersulfonat war ein Präparat mit $[\alpha]_D^{25} = -16^\circ$ zu isolieren, dessen absol. Konfiguration durch CD-Messungen ermittelt wurde (Tab. 2)^{13,14)}. Aus den Cottoneneffekten in Tab. 2 mit jeweils gleichen Vorzeichen folgt, daß die natürlichen Verbindungen **8.1.2** (Isoretronecanol)



und **8.2.2** (Trachelanthamidin) gleiche Konfiguration (S) am Chiralitätszentrum (C-8) in der Nähe des Chromophors (>N-) besitzen und entsprechend das optisch aktive **2.1**-Präparat in seiner Hauptkomponente dieselbe absol. Konfiguration (R) entspr. **2.1.2** an C-8 aufweist wie **8.1.1** (Lindelofidin) und **8.2.1** (Laburnin). Während jedoch bei den **8** und den entspr. Carbonsäuren **9** sowie deren Derivaten mit tertiärem, protoniertem und quartärem Ringstickstoffatom jeweils die 8S-Konfiguration mit negativem Drehsinn und Cottoneneffekt (in niederen Alkoholen) mit negat. Vorzeichen gekoppelt auftritt, scheint zumindest bei den **2** die 8R-Konfiguration mit negativem Drehsinn einherzugehen.

12 A.J. Aasen und C.C.J. Culvenor, J. Org. Chem. **34**, 4143 (1969).

13 E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

14 G. Sznatzke, Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry, Heyden, London 1967.

Tab. 1: Chem. u. Physik. chem. Daten der 1 und 2

Verbindung	Schmp. (Sdp.)	Pikrat Schmp.	Perchlorat Schmp.	N-Methylderivat (Jodid)	
				Hydrochlorid Schmp.	Schmp.
1.1.a	173				
1.1.b	(65–70 _{0,5})	148	1)	94	142,5
1.1.c	(75 _{0,5})	133		111	93
1.2.a	175,5				
1.2.b	(65–70 _{0,5})	105	66		108
1.2.c	(75 _{0,5})		122		104
2.1	(75–80 _{0,3})	93	1)		172,5
2.2	(75–80 _{0,3})	129	1)		197

1) wegen Hygroskopizität nicht kristallin zu erhalten

Tab. 2: Spektrale Daten der 3–7

Verbindung	Schmp. (Sdp; _{Torr})	UV		IR cm ⁻¹	NMR ¹⁾ 1H 3H	
		λ_{\max}	lg ϵ_{\max}			
3b	(103 _{0,5})			1735 C=O 1365 OCH ₃		6,96 (1)q
3c	(102 _{0,5})			1735 C=O		6,96 (1)q
4b	67	354	4,4	1700 C=O 1570 C=C	7,05 (1)m	4,69 (2)m
4c	55	352	4,4	1700 C=O 1570 C=C	7,01 (1)m	4,64 (2)m
5b	92	273 223	4,4 4,67	1695 C=O 1540 C=C 1505	6,60 (1)m	7,58 (1)m
5c	40	273 232	4,3 4,6	1695 C=O 1540 C=C 1500	6,60 (1)m	7,58 (1)m
6c	(100 _{0,5})	258 234,5	4,3 4,6	1730 C=O		
7b	91	258 236	4,1 4,3	1700 C=O	6,25 (1)m	7,25 (1)m
7c	81	258 236	4,1 4,3	1690 C=O	6,25 (1)m	7,25 (1)m

1) in CDCl₃

Bruttoformel	Mol.-Gew.	Elementaranalyse			
		Ber.: C	H	N	J
		Gef.:			
C ₁₀ H ₁₈ JNO ₂	311,2	38,60	5,83	4,50	40,79
		38,75	5,75	4,45	40,98
C ₁₁ H ₂₀ JNO ₂	325,2	40,63	6,20	4,31	39,03
		40,75	6,37	4,36	39,13
C ₁₀ H ₁₈ JNO ₂	311,2	38,60	5,83	4,50	40,79
		38,56	5,92	4,50	40,76
C ₁₁ H ₂₀ JNO ₂	325,2	40,63	6,20	4,31	39,03
		40,67	6,22	4,47	39,00
C ₉ H ₁₈ JNO	283,2	38,18	6,41	4,95	44,82
		38,16	6,31	4,99	44,78
C ₉ H ₁₈ JNO	283,2	38,18	6,41	4,95	44,82
		38,25	6,30	4,90	44,54

4H	5H	6H	7H	1'H	2'H	Sonstige
6,21 (1)q	7,06 (1)q			4,60 (2)t	2,81 (2)t	9,52 (1)s(CHO) 3,64 (3)s(OCH ₃)
6,21 (1)q	7,06 (1)q			4,53 (2)t	2,78 (2)t	1,50 (3)t(CH ₃) 4,13 (2)q(OCH ₂) 3,82 (3)s(OCH ₃)
	7,44 (1)m	6,24 (1)m	6,36 (1)m			
	7,41 (1)m	6,20 (1)m	6,33 (1)m			1,32 (3)t(CH ₃) 4,28 (2)q(OCH ₂) 3,80(3)s(OCH ₃)
	4,48 (2)m	6,22 (1)m	6,34 (1)m			
	4,48 (2)m	6,20 (1)m	6,32 (1)m			1,32(3)t(CH ₃) 4,25(2)q(OCH ₂)
	3,93 (2)m	2,2-3,0 (4)m				3,78(3)s(CH ₃ O)
	3,93 (2)m	2,2-3,0 (4)m				1,32(3)t(CH ₃) 4,28(2)q(CH ₂ O)

Spektren

Aus den NMR-Daten von 4–7 folgt deren Struktur zwanglos. Die NMR-Spektren der 1 und 2 sind bei 60 MHz ebenso wie bei 8 und 9²⁾ zu wenig aufgelöst, um Rückschlüsse auf die Konformation zu erlauben.

Tab. 3: Cotton-Effekte von Hydroxymethylpyrrolizidinen

Verbindung	λ_{\max}	$\Delta\epsilon^1) \lambda_{\max}$ (Lit.)	$\Delta\epsilon^1)$ (Lit.)	Lit.	Konfig.	
8.1.1	195 ²⁾	- 1,5	196 ²⁾	- 1,0	15	1S8S
8.1.2	196 ²⁾	+ 1,0	196 ²⁾	+ 1,4	15	1R8R
8.2.1	209	- 0,15	-	-	-	1R8S
8.2.2	209	+ 0,15	-	-	-	1S8R
2.1.2	208	+ 0,13	-	-	-	2S8R

1) $\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$

Experimenteller Teil

DC: Benzol/Methanol (96 : 4)/Kieselgel-GF.

1-(2-Methoxycarbonyl-äthyl-)pyrrol-2-carbaldehyd (3b)

9,5 g (0,1 mol) Pyrrol-2-carbaldehyd werden in 10 ml absol. Toluol gelöst und langsam unter kräftigem Rühren, N₂-Begasung und Erhitzen unter Rückfluß zu einer Suspension von 80 mg K in 6 ml Toluol zugegeben. Nach 5 Min. läßt man die Lösung erkalten und fügt unter Rühren 22 g (0,25 mol) Acrylsäuremethylester zu. Das Gemisch wird bei Raumtemp. 20 Std. gerührt, nochmals 1 1/4 Std. unter Rückfluß erhitzt, erkalten lassen, der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt und das hellbraune, ölige Rohprodukt i. Vak. destilliert: 16,3 g (90 %) (Lit.⁸⁾: 34 %) farbloses Öl vom Sdp._{0,5} 103° (Lit.⁸⁾: 92–94°/0,2), das bei längerem Stehen am Licht gelblich wird.

1-(2-Äthoxycarbonyl-äthyl-)pyrrol-2-carbaldehyd (3c)

48 g (0,5 mol) Pyrrol-2-carbaldehyd werden wie vorstehend beschrieben mit 0,4 g K in 30 ml Toluol, dann mit 100 g (1 mol) Acrylsäuremethylester umgesetzt und das Produkt i. Vak. destilliert: 91,5 g (92,5 %) fast farbloses Öl vom Sdp._{0,5}: 102° (Lit.¹¹⁾: 89 % v. Sdp._{0,04} 74–75°).

3H/5H-Pyrrolizin-2-carbonsäure-methylester (4b, 5b)

Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 2,2 g Na in 100 ml absol. Methanol (95,6 mmol) wird eine Lösung von 16,0 g (88,4 mmol) 3b in 50 ml absol. Methanol zugefügt und das Gemisch für

15 C.C.J. Culvenor, D.H.G. Crout, W. Klyne, W.P. Mose, J.D. Renwick und P.M. Scopes, J. Chem. Soc. C 1971, 3653.

24 Std. bei ca. -10° stengelassen. Das Solvens wird bei Raumtemp. i. Vak. entfernt und der rotbraune Rückstand mit ca. 700 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, bis die wäßrige Phase farblos wird, der goldgelbe Ätherextrakt über Na_2SO_4 getrocknet und das Isomerengemisch nach Einengen i. Vak. sc getrennt: 3,5 g gelbes Rohprodukt vom Schmp. 90° wird in 10 ml Benzol/Methanol (98 : 2) gelöst und auf eine 300 g Kieselgel-Säule aufgetragen und in schneller Durchflußrate mit Benzol/Methanol (98 : 2) eluiert. Die Einzelfractionen werden dc untersucht und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert: 140 mg weiße Kristalle vom Schmp. 67° (**4b**), Rf: 0,67, sowie 2,67 g gelbe Kristalle vom Schmp. 92° (**5b**), Rf: 0,47. Gesamtausbeute: 2,81 g (19,5 %).

3H/5H-Pyrrolizin-2-carbonsäure-äthylester (4c/5c)

Zu einer auf -20° abgekühlten Lösung von 4,5 g (0,196 mol) Na in 100 ml absol. Äthanol werden 45 g (0,23 mol) **3c** langsam unter Rühren und N_2 -Begasung zugetropft. Aufarbeitung und Trennung wie bei **4b**, **5b** beschrieben: 1,0 g weiße Kristalle vom Schmp. 55° (**4c**), Rf: 0,71, sowie 6,0 g gelbe Kristalle vom Schmp. 40° (**5c**), Rf: 0,51. Gesamtausbeute 7,0 g (17 %).

6,7-Dihydro-5H-pyrrolizin-2-carbonsäure-methylester (7b)

160 mg (1 mmol) **5b** werden in 20 ml Äthanol gelöst und mit 20 mg $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ bei Normaldruck hydriert. Nach 1 Std. wird vom Katalysator abgetrennt, das Filtrat evakuiert und der Rückstand in Äther aufgenommen. Der Rückstand der Ätherlösung besteht aus 135 mg (84 %) weißen Kristallen vom Schmp. 91° .

6,7-Dihydro-5H-pyrrolizin-2-carbonsäure-äthylester (7c)

7,95 g (45 mmol) **5c** werden in 150 ml Äthanol und 1 g $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ wie Verb. **7b** hydriert und aufgearbeitet: 7,4 g (93 %) weiße Kristalle vom Schmp. 81° .

1,2-Dihydro-3H-pyrrolizin-2-carbonsäure-äthylester (6c)

100 mg (0,56 mmol) **4c** werden wie unter **7c** beschrieben hydriert und aufgearbeitet: 90 mg (90 %) öliges Produkt vom Sdp. $100^{\circ}/0,5$ Torr.

2,8-H-cis-(2S8R)-Pyrrolizidin-2-carbonsäure-methylester (1.1.b)

2,55 g (15,6 mmol) **5b** werden in 60 ml absol. Methanol gelöst, 2 ml Wasser, 60 ml Eisessig und 0,5 g $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ zugefügt und bei 10 atü im Schüttelautoklaven hydriert. Nach 4 Std. wird der Katalysator abzentrifugiert, das Zentrifugat i. Vak. eingeengt und der Rückstand nach Behandlung mit K_2CO_3 -Lösung und fest. K_2CO_3 mit ca. 800 ml Chloroform quantitativ (Jod-Probe) extrahiert. Die Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingeengt und bei $65-70^{\circ}/0,5$ Torr im Kugelrohr destilliert: 2,237 g (86 %) farbloses, dünnflüssiges, aminartig riechendes Öl.

2,8-H-cis-(2S8R)-Pyrrolizidin-2-carbonsäure-äthylester (1.1.c)

7,2 g (40,6 mmol) **5c** werden in 20 ml 96 % (!) Äthanol gelöst, 60 ml Eisessig und 1 g $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ zugefügt und bei 10 atü wie Verb. **7b** hydriert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird bei $75^{\circ}/0,5$ Torr destilliert: 6,7 g (90 %) farbloses, dünnflüssiges Öl.

(F) 2,8-H-cis-(2R8S, 2S8R)-Pyrrolizidin-2-carbonsäure (1.1.a)

200 mg (1,09 mmol) **1.1.c** werden mit 800 mg Bariumhydroxidooctahydrat und 10 ml H_2O erhitzt und wie beschrieben aufgearbeitet. Aus der Lösung des Rückstands in wenig Äthanol

fallen auf Zusatz von absol. Aceton und Äther unter Kühlung 128 mg (76 %) feine, weiße, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 173° aus. Rf: 0,25.

2,8-H-trans-(2R8R, 2S8S)-Pyrrolizidin-2-carbonsäure-methylester (1.2.b)

Zu einer Lösung von 175 mg (7,6 mmol) Na in 25 ml absol. Methanol werden 1150 mg (6,8 mmol) **1.1.b** zugefügt. (N₂-Begasung). Nach 3 Tagen bei Raumtemp. wird mit Eisessig auf pH 5 eingestellt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in 15 ml Methanol/Chloroform gelöst und sc getrennt (Kieselgel 77 x 5,5 cm, Fließmittel: Trichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (66 : 22 : 11 : 2), Durchflußrate 10 ml/3 min.). Der nicht epimerisierte Ester kann erneut zur Epimerisierung verwendet werden. Nach Destillation im Kugelrohr: 594 mg (51,7 %) farbloses Öl vom Sdp._{0,5} 65–70°. Rf: 0,48.

2,8-H-trans-(2S8S, 2R8R)-Pyrrolizidin-2-carbonsäure-äthylester (1.2.c)

Zu einer Lösung von 850 mg Na (37 mmol) in 125 ml absol. Äthanol werden unter N₂-Begasung 5 g (27,2 mmol) **1.1.c** zugefügt und das Gemisch bei 0° weggestellt. Nach 4 Tagen (davon 2 Tage Stehen bei Raumtemp.) wird mit Eisessig neutralisiert, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand wie unter **1.2.b** beschrieben sc getrennt. Nach Destillation im Kugelrohr: 2,35 g (47 %) farbloses, dünnflüssiges Öl vom Sdp._{0,5} 75°. Rf: 0,58.

(\bar{F}) 2,8-H-trans-(2S8S, 2R8R)-Pyrrolizidin-2-carbonsäure (1.2.a)

200 mg (1,09 mmol) **1.2.c** werden wie Verb. **1.1.a** hydrolysiert und die Säure wie beschrieben isoliert. Da die Verbindung sehr hygroskopisch ist, kann sie aus Lösungsmitteln schlecht kristallin erhalten werden. Bei Destillation bei 180°/0,5 Torr geht ein schnell kristallisierendes Öl über: 75 mg (44,5 %) gelbliche, sehr hygroskopische Kristalle vom Schmp. 175,5°. Rf: 0,21.

(\bar{F}) 2,8-H-cis-(2S8R, 2R8S)-Hydroxymethylpyrrolizidin (2.1.a)

1100 mg (6 mmol) **1.1.c** werden in 25 ml absol. Äther gelöst und unter N₂-Begasung zu einer Suspension von 200 mg (5,3 mmol) LiAlH₄ in 25 ml Äther unter Rühren und Erhitzen unter Rückfluß langsam zugetropft. Nach 1 Std. wird der entstandene Komplex mit H₂O und 10proz. NaOH zersetzt, Überstand und Chloroform-Extrakte des weißen Granulats vereinigt, getrocknet, i. Vak. eingeeengt und das hellgelbe, ölige Rohprodukt bei 75–80°/0,3 Torr im Kugelrohr destilliert. Es wird ein farbloses, sehr dickflüssiges Öl erhalten, das im Kühlschrank Kristallisationsneigung zeigt: 800 mg (94,5 %). Rf: 0,28.

(\bar{F}) 2,8-H-trans-(2R8R, 2S8S)-2-Hydroxymethyl-pyrrolizidin (2.2.a)

940 mg (5,12 mmol) **1.2.c** werden in 20 ml absol. Äther gelöst, zu einer Suspension aus 190 mg (5 mmol) LiAlH₄ in 20 ml Äther zugetropft und wie **2.1.a** umgesetzt. Nach Destillation im Kugelrohr: 640 mg (88,5 %) dickflüssiges, farbloses, hygroskopisches Öl vom Sdp._{0,3} 75–80°. Rf: 0,26.