

## 78. Fritz Micheel und Wilhelm Flitsch: Eine einfache Synthese des 3.4-Dioxo-pyrrolizidins (Pyrrolizidinderivate III.)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)]

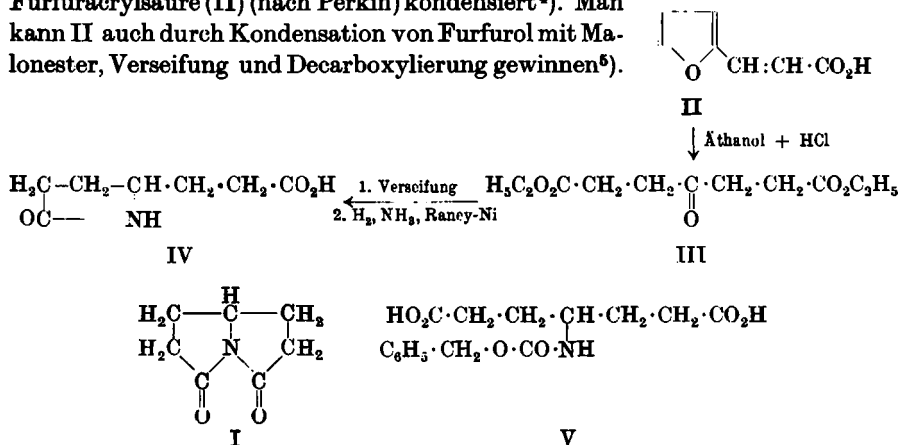
(Eingegangen am 15. Januar 1955)

Es wird eine Synthese des 3.4-Dioxo-pyrrolizidins beschrieben, mit der letzteres bequemer und billiger in besserer Ausbeute als bisher zugänglich ist. Furfuraerylsäure wird zur  $\gamma$ -Keto-pimelinsäure umgelagert. Diese geht durch Hydrierung bei Gegenwart von Ammoniak in  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure über, welche unter anhydrierenden Bedingungen 3.4-Dioxo-pyrrolizidin liefert.

In der II. Mitteilung<sup>1)</sup> wurde eine Synthese des 3.4-Dioxo-pyrrolizidins beschrieben, die es gestattet, diesen Stoff auch in größeren Mengen herzustellen.

Sie führte, ausgehend von Acrylsäure-methylester und Nitromethan, zunächst zum  $\gamma$ -Nitro-pimelinsäure-methylester<sup>2)</sup>. Dieser wurde katalytisch zum  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure-lactam-methylester reduziert<sup>3)</sup>. Die durch Verseifen der Estergruppe und Öffnung des Lactamringes erhaltene  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure bildet beim Erhitzen zunächst ihr Halblactam. Letzteres wird mit Acetanhydrid in das 3.4-Dioxo-pyrrolizidin übergeführt. Gesamtausbeute, bezogen auf angewandten Acrylsäure-ester, 15–18%.

Die neue Synthese ist einfacher und billiger und liefert überdies bessere Ausbeuten. Sie geht folgenden Weg: Furfurol wird mit Acetanhydrid zur Furfuracrylsäure (II) (nach Perkin) kondensiert<sup>4)</sup>. Man kann II auch durch Kondensation von Furfurol mit Malonester, Verseifung und Decarboxylierung gewinnen<sup>5)</sup>.



Diese Synthese liefert bessere Ausbeuten, ist aber etwas teurer als die Perkinsche Synthese. II wird mit Alkohol und Salzsäure zum  $\gamma$ -Keto-pimelinsäure-diäthylester (III) umgelagert<sup>6)</sup>. Der Mechanismus dieser Reaktion ist

<sup>1)</sup> F. Micheel u. H. Albers, Liebigs Ann. Chem. 581, 225 [1953].

<sup>2)</sup> H. A. Bruson, Amer. Pat. 2342119; 2390918; C. A. 88, 4619 [1944]; 40, 2456 [1946].

<sup>3)</sup> N. J. Leonhard u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 69, 690 [1947]; 70, 2504 [1948]; 71, 1758 [1949]; 73, 2371 [1951]. <sup>4)</sup> Org. Syntheses 20, 55 [1940].

<sup>5)</sup> Org. Syntheses 25, 51 [1945].

<sup>6)</sup> W. Marckwald, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2813 [1887]; 21, 1398 [1888].

noch undurchsichtig und erinnert an die Bildung von Lävulinsäure aus Oxy-methyl-furfurol, deren Mechanismus ebenfalls noch nicht klar ist. III wird zunächst zur freien Säure verseift und diese bei Gegenwart von Ammoniak im Rührautoklaven mit Raney-Nickel und Wasserstoff zur  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure reduziert, die als Halblactam (IV) isoliert wird. Mit Acetanhydrid-Acetylchlorid erhält man aus IV das 3.4-Dioxo-pyrrolizidin (I). Dies wurde durch Mischschmelzpunkt und Infrarotspektrum mit dem auf dem früheren Wege erhaltenen identifiziert. Es wurde ferner zur  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure verseift und letztere in ihre *N*-Carbobenzoxy-Verbindung (V) übergeführt. Auch diese war identisch mit der Carbobenzoxy-Verbindung einer auf dem früheren Wege dargestellten  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure. Die Ausbeute an I beträgt, bezogen auf das angewandte Furfurol, 32 % d.Th. bei Verwendung von Malonester und 25 % bei Verwendung von Acetanhydrid.

Wir danken dem Fonds der Chemie für ein dem einen von uns (F.) gewährtes Stipendium.

### Beschreibung der Versuche

$\gamma$ -Keto-pimelinsäure-äthylester: In eine Mischung von 21 g Furfuraacrylsäure in 62 g absol. Äthanol wird trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet und anschließend 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wird die Lösung i. Vak. zur Trockne gedampft, der Rückstand mit eisgekühlter Natriumcarbonatlösung neutralisiert und mit Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>1</sub> 133°; Sdp.<sub>18</sub> 176°. Ausb. 25 g (71 % d.Th.).

$\gamma$ -Amino-pimelinsäure-lactam (IV): 13.75 g  $\gamma$ -Keto-pimelinsäure werden mit 85 ccm gesättigtem alkohol. Ammoniak versetzt und soviel konz. wäßr. Ammoniak zugegeben, bis sich das Ammoniumsalz löst. Nun versetzt man im Rührautoklaven mit 1.2 g Raney-Nickel W 2 und hydriert mit Wasserstoff bei 70 atü und 70° (Dauer etwa 5 Stdn.). Es wird vom Katalysator abgesaugt, letzterer gut ausgewaschen und die Lösungen i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht. Umkristallisiert wird aus Butanol. Schmp. 126°; Ausb. 8.0 g (62 % d.Th.).

$C_7H_{11}O_3N$  (157.2) Ber. C 53.90 H 7.04 N 8.92 Gef. C 53.62 H 6.63 N 9.07

*N*-Carbobenzoxy- $\gamma$ -amino-pimelinsäure (V): 10 g  $\gamma$ -Amino-pimelinsäure, erhalten aus dem Halblactam durch saure Verseifung, werden in 100 ccm 4.6-proz. Natronlauge gelöst und in einer Rührapparatur unter Eiskühlung 15 ccm Carbobenzoxychlorid und 20 ccm 4*N* NaOH abwechselnd in Portionen zugegeben ( $p_H$  oberhalb von 9 gehalten). Anschließend wird die Lösung mehrfach ausgeäthert, sodann die Säure V mit Salzsäure ausgefällt und aus Essigester-Petroläther umkristallisiert. Ausb. 15 g (85 % d.Th.); Schmp. 132–133°.

$C_{15}H_{19}O_5N$  (309.3) Ber. C 58.21 H 6.10 N 4.53 Gef. C 57.54 H 6.11 N 4.50

3.4-Dioxo-pyrrolizidin (I): 110 g  $\gamma$ -Keto-pimelinsäure werden, wie oben beschrieben, reduziert und aufgearbeitet. Das nach dem Abdampfen des Autoklaveninhaltes erhaltene Rohprodukt wird unmittelbar in 150 ccm Eisessig gelöst und die Lösung in einer mit Rückflußkühler versehenen Apparatur langsam mit 150 g Acetylchlorid versetzt. Nach Beendigung der Chlorwasserstoffentwicklung wird vom Ammoniumchlorid abgesaugt und die Lösung 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Sodann wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 50 g (56 % d.Th.) an 3.4-Dioxo-pyrrolizidin.