

## ERNST SCHMITZ und DETLEF MURAWSKI

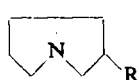
## Überführung von 4-Amino-heptan in Pyrrolizidin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften  
Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 3. November 1959)

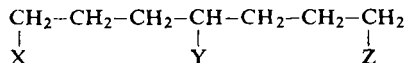
Die *N*-Dibromverbindung des 4-Amino-heptans geht beim Belichten in 35-proz.  
Ausbeute in Pyrrolizidin über.

Seit die bicyclische Base Pyrrolizidin (I) als Grundkörper der Senecioalkaloide erkannt wurde<sup>1)</sup>, sind zahlreiche Synthesen von I beschrieben worden<sup>2-8)</sup>. Der Bicyclus I bildet sich leicht aus Derivaten des *n*-Heptans, die an C-1, C-4 und C-7 je eine funktionelle Gruppe enthalten (II). Die Hauptschwierigkeit der Synthesen bestand in der Herstellung eines solchen trifunktionellen *n*-Heptanderivates II.

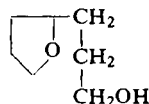


I: R = H

Ia: R = CH<sub>3</sub>



II

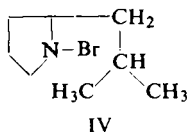


III

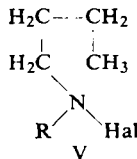
Die meisten Synthesen gingen von Derivaten des Furans oder Pyrrols aus, an die in 2-Stellung eine Seitenkette von drei C-Atomen angefügt wurde (z.B. III)<sup>6)</sup>. Die Gesamtausbeuten dieser durchweg mehrstufigen Synthesen befriedigten selten.

Verhältnismäßig ergiebig sind zwei Synthesen, die als trifunktionelles *n*-Heptanderivat  $\gamma$ -Nitro- bzw.  $\gamma$ -Keto-pimelinsäureester<sup>5,7)</sup> durchlaufen. Erstere geht von Nitromethan und Acrylsäureester aus und liefert 12% d. Th. an Pyrrolizidin;  $\gamma$ -Keto-pimelinsäure ist aus Furfurol zugänglich, das auf diesem Wege in 23-proz. Ausbeute in I überführbar ist.

Es sind auch Synthesen von Pyrrolizidinabkömmlingen bekannt geworden, bei denen das *n*-Heptanskelett zunächst nur zwei funktionelle Gruppen trug. Die Darstellung des 2-Methyl-



IV



V



VI

pyrrolizidins (Ia)<sup>1)</sup> verlief über das am Stickstoff bromierte Pyrrolidinderivat IV. Die Bildung des zweiten Pyrrolidinringes erfolgte durch Angriff des *N*-ständigen Broms auf die Alkylseitenkette.

1) G. MENSCHIKOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1802 [1936].

2) V. PRELOG und S. HEIMBACH, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 1101 [1939].

3) F. GALINOVSKY und A. REICHARD, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 138 [1944].

4) R. LUKEŠ und F. ŠORM, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. **12**, 278 [1947]; F. ŠORM und J. BRANDEJS, ebenda **12**, 444 [1947]; F. ŠORM und Z. ARNOLD, ebenda **12**, 467 [1947].

5) N. J. LEONARD, L. R. HRUDA und F. W. LONG, J. Amer. chem. Soc. **69**, 690 [1947]; N. J. LEONARD und E. H. BURK JR., J. Amer. chem. Soc. **72**, 2543 [1950].

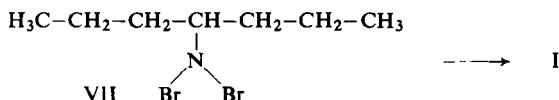
6) R. SEIWERTH, Arhiv Kemiju [Arch. Chim.] **23**, 77 [1951]; C. A. **46**, 10183 [1952].

7) F. MICHEEL und H. ALBERS, Liebigs Ann. Chem. **581**, 225 [1953].

8) F. MICHEEL und W. FLITSCH, Chem. Ber. **88**, 509 [1955].

Dieser interessante Pyrrolidinringschluß durch Cyclisierung eines sekundären *N*-Halogenamins ( $V \rightarrow VI$ ) wurde von A. W. HOFMANN entdeckt<sup>9)</sup> und später durch K. LÖFFLER verallgemeinert<sup>10)</sup>. Nach weiteren Untersuchungen von G. H. COLEMAN<sup>11)</sup> ist die Reaktion in den letzten Jahren häufig angewendet worden, beispielsweise zur Synthese von Steroidalkaloiden<sup>12)</sup> und des Cyclocamphidins<sup>13)</sup>. S. WAWZONEK<sup>14)</sup> bewies für die intramolekulare Halogenübertragung einen Radikalmechanismus.

Die Anwendung dieses Ringschlusses war bisher auf Monohalogenverbindungen sekundärer Amine (V) beschränkt. Uns gelang es nun, die Dihalogenverbindung eines primären Amins zur Umsetzung zu bringen und durch doppelten Ringschluß in einem Arbeitsgang Pyrrolizidin (I) zu gewinnen.



Ausgangsmaterial war 4-Amino-heptan; das *N*-Dibromamin VII wurde in 83-proz. Ausbeute gebildet. Durch Erwärmen von VII in konz. Schwefelsäure erhielten wir – zunächst nur in 2-proz. Ausbeute – Pyrrolizidin (I), das aber durch sein gut kristallisierendes Pikrat und weitere Derivate einwandfrei identifiziert werden konnte.

Einen Hinweis, wie die Ausbeute an I verbessert werden könnte, gaben neuere Untersuchungen amerikanischer Autoren<sup>13,14)</sup>. Als wir die Cyclisierung des Dibromamins VII bei Raumtemp. unter UV-Belichtung vornahmen, stieg die Ausbeute an I auf 35% d. Th.

Die neue Darstellungsweise erreicht damit an Ergiebigkeit die bisher günstigste Synthese von I<sup>8)</sup>. Als Einstufenverfahren, das von einem monosubstituierten *n*-Heptanderivat ausgeht, dürfte sie an Einfachheit alle bisherigen Synthesen übertreffen.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**Pyrrolizidin:** Zu einer Mischung von 11.5 g (0.1 Mol) 4-Amino-heptan und 100 ccm 2*n* KOH gab man unter Eis-Kochsalzkühlung und kräftigem Rühren innerhalb von 3–4 Min. 32 g Brom (der Tropftrichter tauchte in die Flüssigkeit ein). Das ausgeschiedene Öl wurde mit eiskaltem Äther aufgenommen und nacheinander mit Wasser, 6*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Wasser und Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt<sup>15)</sup>. Nach kurzem Trocknen mit Kaliumcarbonat entfernte man den Äther i. Vak.; der Rückstand wurde mit 100 ccm eiskalter konz. Schwefelsäure übergossen und vorsichtig umgeschüttelt. Die jodometrisch bestimmte Ausbeute an *N*-Dibrom-4-amino-heptan betrug 83 % d. Th.

Unter Kühlung mit Eiswasser bestrahlte man die schwefelsaure Lösung in einer Kristallierschale von 15 cm Durchmesser mit einem Quecksilber-Hochdruckbrenner von 275 Watt. Der Abstand vom Brenner zur Flüssigkeit betrug 20 cm, die Temperatur der Flüssigkeit

9) Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 109 [1885].

10) K. LÖFFLER und Mitarbb., Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 3427, 3431 [1909]; **43**, 2035 [1910].

11) G. H. COLEMAN, G. NICHOLS und T. F. MARTENS, Org. Syntheses **25**, 14 [1945].

12) E. J. COREY und W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2903 [1958]; P. BUCHSCHACHER, J. KALVODA, D. ARIGONI und O. JEGGER, ebenda **80**, 2905 [1958].

13) W. R. HERTLER und E. J. COREY, J. org. Chemistry **24**, 572 [1959].

14) S. WAWZONEK und T. P. CULBERTSON, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3367 [1959].

15) Da in der Literatur verschiedentlich über Verpuffungen von *N*-Bromaminen berichtet wurde<sup>1,10)</sup>, haben wir sowohl die Waschflüssigkeiten als auch die verwendeten Gefäße vorgekühlt und alle Operationen hinter Glasscheiben vorgenommen. Heftige Selbstzersetzungen von VII haben wir nie beobachtet.

überstieg nicht 25°. Nach 1.5 Stdn. war die oxydierende Substanz zu über 90% verschwunden. Man goß auf Eis und machte durch vorsichtige Zugabe von 30-proz. Natronlauge alkalisch. Dann extrahierte man kontinuierlich mit Äther und trocknete mit Kaliumcarbonat. Der Abdampfrückstand des Äthers schied auf Zusatz von 8 g Pikrinsäure in 300 ccm Äthanol 9.35 g *Pyrrrolizidin-pikrat* ab, weitere 0.4 g erhielt man aus der Mutterlauge. Die Ausbeute betrug 34.6% (ber. auf Dibromamin) bzw. 28.6% (ber. auf 4-Amino-heptan). Schmp. 257° (Äthanol) (Lit.<sup>2)</sup>: 257°).

$C_7H_{13}N \cdot C_6H_3N_3O_7$  (340.3) Ber. C 45.88 H 4.74 N 16.47 Gef. C 45.94 H 4.68 N 16.30

Das aus dem Pikrat durch verd. Natronlauge in Freiheit gesetzte *Pyrrrolizidin* siedete bei 146° (Lit.<sup>7)</sup>: 146°).

*Pikrolonat*: Schmp. 228° (Zers.) (Lit.<sup>2)</sup>: 227°). *Chloroplatinat*: Schmp. 204° (Zers.) (Lit.<sup>2)</sup>: 205°).

## HANS-DIETRICH STACHEL

### Oxalyl-ketenacetal

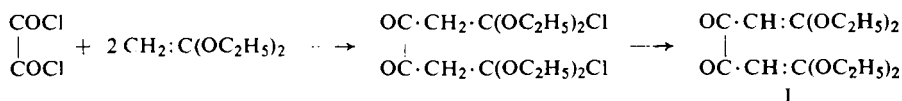
Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 28. November 1959)

Oxalyl-ketenacetal wird aus Oxalylchlorid und überschüssigem Ketenacetal dargestellt. Die Struktur wird an Hand der Spektren und der Hydrolyse diskutiert.

Acyl-ketenacetale sind in den letzten Jahren mehrfach beschrieben worden<sup>1,2)</sup>. Die größte Bedeutung unter den zu ihrer Herstellung verwendeten Methoden hat zweifellos die direkte Acylierung von Ketenacetalen nach McELVAIN<sup>1)</sup>, welche die Einführung vielfältiger Acyl-Reste in teilweise ausgezeichneten Ausbeute gestattet. Die Reaktion bietet sich zur Herstellung von Acyl-essigestern an, die aus den Acyl-ketenacetalen durch Hydrolyse quantitativ entstehen. Der Vorteil dieser Methode bei wertvollen Säuren als „Esterkomponente“ liegt auf der Hand.

Im Hinblick auf die entsprechende Bildung von Derivaten der 3,4-Dioxo-adipinsäure interessierte die Herstellung des bisher noch nicht beschriebenen Oxalyl-ketenacetals. Man erhält eine Verbindung der richtigen Zusammensetzung in 90-proz. Ausbeute durch Zugabe von Oxalylchlorid zu überschüssigem Ketenacetal (Mol.-Verhältnis 1:6) in absol. Äther. Oxalylchlorid reagiert dabei glatt mit beiden Säurechlorid-Gruppen. Bei geeigneter Reaktionsführung beobachtet man zwei Reaktionsphasen, und zwar zunächst eine etwas schwä-



cher, nach einigen Sekunden eine etwas stärker exotherme Reaktion. Anschließend fällt das kristallisierte Reaktionsprodukt aus. Man wird die Beobachtung wohl so deuten können,

<sup>1)</sup> S. M. McELVAIN und G. R. McKAY JR., J. Amer. chem. Soc. **78**, 6086 [1956].

<sup>2)</sup> C. O. PARKER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4944 [1956]; K. R. HUFFMAN und D. S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. **80**, 6341 [1958].