

62. Über die Synthese von *d,l*-Heliotridan (1-Methyl-pyrrolizidin)

von V. Prelog und E. Zalán.

(12. II. 44.)

Eine Reihe von Alkaloiden, wie z. B. Retrorsin, Jacobin, Senecionin, Heliotrin, Monocrotalin u. a. m.¹⁾ geben bei der alkalischen Hydrolyse sauerstoffhaltige, basische Spaltstücke, welche sich in dieselbe sauerstofffreie Base $C_8H_{15}N$ überführen lassen. Diese linksdrehende, tertiäre und bicyclische Base wurde Heliotridan genannt. *G. P. Menschikoff*²⁾ zeigte, dass das Heliotridan sehr wahrscheinlich ein 1-Methyl-pyrrolizidin [4-Methyl-1-aza-bicyclo-(0,3,3)-octan (I)] ist. *R. Adams* und *E. F. Rogers*³⁾ haben später diese Konstitution für Heliotridan durch weitere Versuche bewiesen.

Schon *Menschikoff*⁴⁾ versuchte die interessante Base durch Cyclisierung von N-Brom-2-sek. butyl-pyrrolidin mit konz. Schwefelsäure zu erhalten. Das in sehr schlechter Ausbeute gebildete Cyclisierungsprodukt konnte aber nur ungenügend charakterisiert werden. Eine weitere Synthese wurde von *G. R. Clemo* und *T. A. Melrose*⁵⁾ ohne Erfolg angestrebt. Da sich bicyclische Basen mit Stickstoff an der Verknüpfungsstelle allgemein durch zweifache intramolekulare Alkylierung herstellen lassen⁶⁾ und das Pyrrolizidin selbst auf diesem Wege erhalten wurde⁷⁾, lag der Gedanke nahe, auch die Synthese des 1-Methyl-pyrrolizidins auf analoge Weise zu versuchen.

Die Herstellung des dafür notwendigen Ausgangsmaterials V erfolgte auf dem durch die Formeln II–V dargestellten Wege. γ -Phenoxy- α -methyl-butyronitril (II)⁸⁾ gab mit γ -Äthoxy-propyl-magnesiumbromid das Keton III, dessen Oxim durch Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol das Amin IV lieferte. Mit rauchender Bromwasserstoffsäure bei 100° erhielten wir daraus das Dibrom-aminhydrobromid V, welches in verdünnter Lösung mit Natronlauge behandelt das 1-Methyl-pyrrolizidin (I) gab.

¹⁾ Vgl. Annual Reports on the Progress of Chemistry **35**, 328 (1938); **39**, 202 (1942).

²⁾ B. **66**, 875 (1933); **68**, 1051, 1555 (1935); **69**, 1799 (1936); Журнал общей химии [J. Chim. gén. russe] **7**, 1035 (1938).

³⁾ Am. Soc. **63**, 228 (1941).

⁴⁾ Bull. Acad. Sci. U.R.S.S. **1937**, 1035.

⁵⁾ Soc. **1942**, 424.

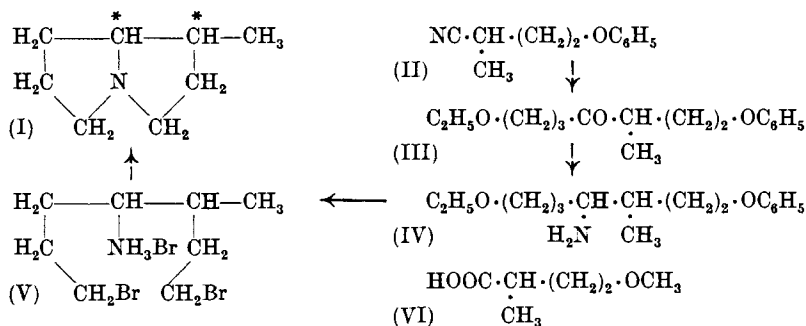
⁶⁾ V. Prelog, A. **545**, 230 (1940).

⁷⁾ V. Prelog und S. Heimbach, B. **72**, 1101 (1939).

⁸⁾ F. E. King und R. Robinson, Soc. **1933**, 273; R. Adams und E. F. Rogers, Am. Soc. **63**, 232 (1941).

Das 1-Methyl-pyrrolizidin enthält 2 asymmetrische Kohlenstoffatome. Obwohl bei der synthetischen Herstellung zwei diastereomere Racemate zu erwarten wären, wurde nur die Entstehung einer Verbindung beobachtet, sehr wahrscheinlich, weil bei der Reduktion des Oxims von III zum Amin IV in der Hauptsache nur eine der beiden möglichen diastereomeren Formen gebildet wird. Die Eigenschaften des erhaltenen racemischen 1-Methyl-pyrrolizidins und seiner Salze stimmten recht gut mit denjenigen des natürlichen linksdrehenden Heliotridans überein. Es ist demnach anzunehmen, dass in der synthetischen Verbindung die racemische Form des natürlichen optisch aktiven Heliotridans vorliegt¹⁾.

Im Zusammenhang mit der Synthese des *d,l*-Heliotridans stellten wir auch die γ -Methoxy- α -methyl-buttersäure (VI) her. Als Ausgangsmaterial war diese Säure aus verschiedenen Gründen weniger geeignet als die entsprechende γ -Phenoxy-säure; die Versuche in dieser Richtung wurden deshalb abgebrochen.



Experimenteller Teil²⁾.

7-Äthoxy-1-phenoxy-3-methyl-heptanon-(4) (III).

Aus 8,5 g γ -Äthoxy-propyl-bromid und 1,35 g Magnesium in 30 cm³ Äther wurde eine Lösung von γ -Äthoxy-propyl-magnesiumbromid hergestellt, zu welcher man 10,5 g γ -Phenoxy- α -methyl-butyronitril, in wenig Äther gelöst, zutropfte. Zur Beendigung der Reaktion wurde 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch zersetzte man mit Wasser und mit verdünnter Salzsäure und schüttelte mit Äther aus. Aus den Ätherauszügen wurden 10,3 g (65% der Theorie) an Keton vom Sdp._{0,2 mm} 100–110° erhalten. Zur Analyse wurde nochmals im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

3,665 mg Subst. gaben 9,724 mg CO₂ und 2,914 mg H₂O

C₁₆H₂₄O₃ Ber. C 72,69 H 9,15%

Gef. „ 72,41 „ 8,90%

Oxim. 9 g des Ketons wurden mit einer Lösung von Hydroxylamin-acetat (aus 9 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 14 g Natriumacetat in 20 cm³ 50-proz. Methanol) 3½ Stunden unter Rückfluss gekocht. Der Hauptanteil des Methanols wurde abdestilliert und das ölige Oxim mit Äther ausgeschüttelt. Man erhielt 8 g (84% der Theorie) des schwach gelblichen, öligen Oxims vom Sdp._{0,1 mm} 150°.

¹⁾ Es wurde oft beobachtet, dass sich die Salze der optisch aktiven Basen von den Salzen der Racemate wenig oder gar nicht unterscheiden.

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

7-Äthoxy-1-phenoxy-4-amino-3-methyl-heptan (IV).

8 g 7-Äthoxy-1-phenoxy-3-methyl-heptanon-(4)-oxim wurden in 200 cm³ absolutem Alkohol mit 18 g Natrium reduziert. Den Alkohol destillierte man darauf möglichst weitgehend im Vakuum ab. Der Rückstand wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Man erhielt 5,4 g (76% der Theorie) der öligen, farblosen Base vom Sdp._{12 mm} 189—199°. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum destilliert. Sdp._{11 mm} 190—191°.

4,192 mg Subst. gaben 0,193 cm³ N₂ (20°, 737 mm)

C₁₆H₂₇O₂N Ber. N 5,28% Gef. N 5,20%

1-Methyl-pyrrolizidin, *d,l*-Heliotridan (I).

5,1 g 7-Äthoxy-1-phenoxy-4-amino-3-methyl-heptan wurden mit Bromwasserstoffsäure neutralisiert und das Hydrobromid der Base zur Trockne eingedampft. Das erhaltene sirupartige Salz erhitzte man im Einschlussrohr mit 60 cm³ 66-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stunden auf 100°. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, filtriert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Durch Umlösen aus Essigester-Äther erhielt man 5,5 g (78% der Theorie) des weissen, krystallinen 1,7-Dibrom-4-amino-3-methyl-heptan-hydrobromids (V), welches für die Herstellung der bicyclischen Base diente.

4,4 g dieses Produktes, in 2 Liter Wasser gelöst, tropfte man unter Rühren bei etwa 50° in 14 Liter 0,1-n. Natronlauge langsam hinein. Die gebildete Base, welche mit Wasserdampf aus der Reaktionsmischung übergetrieben wurde, verbrauchte 120 cm³ 0,1-n. Salzsäure. Aus dem Hydrochlorid der Base wurde mit Natriumpikrat das Pikrat hergestellt und dieses aus Methanol umgelöst; Ausbeute 3,15 g (67% der Theorie).

Das Pikrat der Base bildete gelbe Nadeln vom Smp. 234—236°¹⁾. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,702 mg Subst. gaben 6,447 mg CO₂ und 1,712 mg H₂O

C₁₄H₁₈O₇N₄ Ber. C 47,45 H 5,12%

Gef. „ 47,53 „ 5,17%

Die freie Base wurde aus dem reinen Pikrat durch Zersetzen mit Natronlauge und Destillation mit Wasserdampf erhalten. Die Destillate versetzte man mit festem Kaliumhydroxyd und schüttelte mit Äther aus. Die Ätherauszüge wurden mit Kaliumhydroxyd getrocknet und durch Destillation mit einer Widmer-Kolonne vom Äther befreit. Den Rückstand destillierte man zweimal mit einer Mikro-Kolonne nach *L. C. Craig*²⁾ über Kalium (Badtemperatur 162—190°). Das so hergestellte 1-Methyl-pyrrolizidin war eine ölige, basisch riechende Flüssigkeit, $d_4^{20} = 0,902$, $n_D^{20} = 1,4638$ ³⁾, Mol.-Ref. M_D Ber. 38,7, Gef. 38,3.

Das Styphnat bildete aus Methanol umgelöst gelbe Nadeln vom Smp. 196—197°

3,744 mg Subst. gaben 6,231 mg CO₂ und 1,644 mg H₂O

C₁₄H₁₈O₈N₄ Ber. C 45,40 H 4,90%

Gef. „ 45,42 „ 4,91%

Das Pikrolonat krystallisierte aus Methanol in orangegelben Nadeln vom Smp. 162—163°⁴⁾.

3,828 mg Subst. gaben 7,761 mg CO₂ und 1,987 mg H₂O

C₁₈H₂₃O₅N₅ Ber. C 55,52 H 5,95%

Gef. „ 55,33 „ 5,81%

¹⁾ *G. P. Menschikoff*, *B.* **66**, 875 (1933) gibt für *l*-Heliotridan-pikrat Smp. 236° an. *R. Adams* und *F. G. Rogers*, *Am. Soc.* **63**, 234 (1941) geben Smp. 232—236°.

²⁾ *Ind. Engin. Chem. (Anal. Ed.)* **9**, 441 (1937).

³⁾ *R. Adams* und *E. F. Rogers*, *l. c.* geben für *l*-Heliotridan $d_4^{25} = 0,911$, $n_D^{20} = 1,4641$ —1,4648 an.

⁴⁾ *R. A. Konowalowa* und *A. P. Orechow*, *C.* **1939**, II, 3421, geben für das Pikrolonat des *l*-Heliotridans Smp. 152—153° und für das Tetrachloraurat Smp. 199—200° an.

Das Tetrachloroaurat schmolz, umkrystallisiert aus Salzsäure-haltigem Wasser, bei 200—201° (Zers.)¹⁾.

4,000 mg Subst. gaben 2,989 mg CO₂, 1,202 mg H₂O und 1,678 mg Au

C₈H₁₆NCl₄Au Ber. C 20,65 H 3,47 Au 42,39%

Gef. „ 20,39 „ 3,36 „ 41,95%

γ-Methoxy-α-methyl-buttersäure (VI).

Aus 120 g β-Methoxy-äthyl-bromid, 200 g Methyl-malonsäure-diäthylester, 600 cm³ absolutem Alkohol und 25,8 g Natrium erhielt man 125,1 g (63% der Theorie) des β-Methoxy-äthyl)-methyl-malonsäure-diäthylesters vom Sdp._{11 mm} 111—126°. Die alkalische Verseifung mit 80 g Kaliumhydroxyd in 100 cm³ Methanol und 200 cm³ Wasser und die Decarboxylierung der erhaltenen Dicarbonsäure lieferte 60,7 g (85% der Theorie) γ-Methoxy-α-methyl-buttersäure vom Sdp._{11 mm} 114—120°. Zur Analyse wurde nochmals im Vakuum fraktioniert destilliert.

4,000 mg Subst. gaben 7,976 mg CO₂ und 3,266 mg H₂O

C₈H₁₂O₃ Ber. C 54,53 H 9,15%

Gef. „ 54,42 „ 9,14%

Amid. Aus 25,5 g Säure wurde mit 50 g Thionylchlorid das Säurechlorid hergestellt²⁾ und in 170 cm³ 22-proz. Ammoniak unter Kühlung eingetropft. Zum Aussalzen wurden dem Reaktionsgemisch etwa 50 g Kaliumcarbonat zugegeben, worauf sich das Amid ölig ausschied. Durch Ausschütteln mit Äther und Abdampfen des mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherauszuges erhielt man 12,4 g eines krystallinen Rückstandes, welcher viermal aus Äther-Petroläther bis zum konstanten Smp. 45—47° umkrystallisiert wurde; Ausbeute 10 g (40% der Theorie). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

3,796 mg Subst. gaben 7,634 mg CO₂ und 3,413 mg H₂O

C₈H₁₃O₂N Ber. C 54,94 H 9,99%

Gef. „ 54,89 „ 10,06%

Anilid. Aus dem rohen Säurechlorid erhielten wir auf übliche Weise das Anilid, welches mehrmals aus Aceton-Petroläther umgelöst wurde, und konstant bei 102—103° schmolz. Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

2,608 mg Subst. gaben 6,648 mg CO₂ und 1,928 mg H₂O

C₁₂H₁₇O₂N Ber. C 69,53 H 8,27%

Gef. „ 69,56 „ 8,27%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

¹⁾ R. A. Konowalowa und A. P. Orechow, C. 1939, II, 3421, geben für das Pikrolonat des *l*-Heliotridans Smp. 152—153° und für das Tetrachloroaurat Smp. 192—200° an.

²⁾ Vgl. V. Prelog und S. Heimbach-Juhász, B. 74, 1703 (1941).