

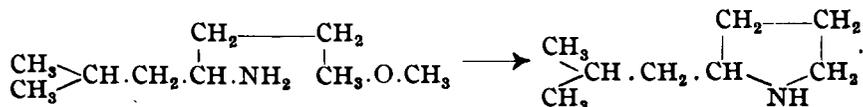
**322. G. Menschikoff und Jekaterina Schdanowitsch:
Über die Alkaloide von Heliotropium Lasiocarpum, VI. Mitteil.:
Synthese einiger Pyrrolidin-Derivate.**

[Aus d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts, Moskau¹⁾.]

(Eingegangen am 22. Juni 1936.)

Wie bereits von dem einen von uns mitgeteilt wurde²⁾, bildet sich bei der katalytischen Dehydrierung des Dihydro-*des-N*-methyl-heliotridans eine Base, die zur Pyrrol-Reihe gehört. Dadurch erweist sich das Dihydro-*des-N*-methyl-heliotridan selbst als zur Pyrrolidin-Reihe zugehörig.

Um diese Körper mit Pyrrolidin-Derivaten bekannter Struktur (mit 9 Kohlenstoffatomen) zu vergleichen, stellten wir nach einem neuen Verfahren, das keinerlei Zweifel über die Konstitution der zu erhaltenden Basen zuläßt, das 2-*n*-Butyl- und das 2-Isobutyl-pyrrolidin sowie deren *N*-Methyl-Derivate dar. Als Ausgangsmaterial für die Synthese des 2-Isobutyl-pyrrolidins dienten 1-Jod-3-methoxy-propan³⁾ und Iso-butyl-cyanid (für 2-*n*-Butyl-pyrrolidinentsprechend *n*-Butyl-cyanid), aus welchen mittels der Grignardschen Reaktion 2-Methyl-7-methoxy-heptanon, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot[\text{CH}_2]_3\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_3$, gewonnen wurde. Dieses wurde ins Oxim verwandelt und mit Natrium in absol. Butylalkohol zum 2-Methyl-4-amino-7-methoxy-heptan reduziert, das beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure in guter Ausbeute 2-Isobutyl-pyrrolidin gab:



Die Methylierung der erhaltenen Base geschah mit Formaldehyd und Ameisensäure. Das 2-Isobutyl-pyrrolidin ist von uns zum erstenmal erhalten worden, während 2-*n*-Butyl-pyrrolidin sowie sein *N*-Methyl-Derivat bereits von Hess⁴⁾ und L. Craig⁵⁾ beschrieben worden sind. Die Angaben des letztgenannten Autors über den Siedep. des 1-Methyl-2-*n*-butyl-pyrrolidins (170°) bzw. über den Schmelzp. seines Pikrates (114°) stimmen genau mit dem Siedep. der von uns erhaltenen Base bzw. dem Schmelzp. ihres Pikrates überein. Beim Vergleich dieser Basen mit dem *d, l*-Dihydro-*des-N*-methyl-heliotridan⁶⁾ stellte sich heraus, daß diese Basen nicht identisch sind. Auf die daraus zu ziehenden Schlußfolgerungen werde ich in einer späteren Mitteilung zurückkommen. Da 1-Methyl-2-isobutyl- und 1-Methyl-2-*n*-butyl-pyrrolidin unter völlig gleichen Bedingungen hergestellt wurden, so beschreiben wir nur die Synthese der ersten Base und führen aus der Synthese der letzteren nur einige Konstanten an.

Die Arbeit über die Synthese weiterer Pyrrolidin-Derivate wird fortgesetzt.

¹⁾ Abteilungs-Vorsteher A. Orechhoff.

²⁾ B. **68**, 1555 [1935]. ³⁾ C. **1905** I, 1698. ⁴⁾ B. **52**, 1640 [1919].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **55**, 2543 [1933].

⁶⁾ Über die Racemisierung des *l*-Dihydro-*des-N*-methyl-heliotridans werde ich bald Näheres mitteilen.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-7-methoxy-heptanon-(4).

Ein mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehenes Rundkölbchen wurde mit 200 ccm absol. Äther und 12.2 g Magnesium-Spänen beschickt und langsam mit 94 g Jod-methoxy-propan versetzt. Die heftige Reaktion wurde durch Wasserkühlung und durch das Tempo der Zugabe des Jod-methoxy-propans reguliert. Nachdem alles Jod-methoxy-propan zugegeben war und das heftige Sieden des Äthers aufgehört hatte, wurde die Lösung noch etwa 1 Stde. auf dem Wasserbade im Sieden erhalten und darauf allmählich eine Lösung von 38 g Isobutyl-cyanid in 100 ccm absol. Äther zugegeben. Die Reaktion ging unter Wärmeentwicklung und Bildung zweier Schichten vor sich. Nach Zugabe der angegebenen Menge Isobutyl-cyanid wurde das Reaktionsgemisch noch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt und dann unter Eiskühlung mit Wasser und darauf mit 10-proz. Salzsäure zersetzt. Die ätherische Schicht wurde von der wäßrigen getrennt und diese noch 2-mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und der ölige Äther-Rest unter Anwendung eines Dephlegmators fraktioniert, wobei 31 g einer unter gewöhnlichem Druck bei 198—199° siedenden Fraktion neben 6 g unverändertem Isobutyl-cyanid erhalten wurden.

0.1009, 0.1311 g Sbst.: 0.2515, 0.3269 g CO₂, 0.1047, 0.1351 g H₂O.

C₉H₁₈O₂. Ber. C 68.34, H 11.50.
Gef. „ 68.03, 68.00, „ 11.61, 11.53.

Das erhaltene Keton stellt eine leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit von angenehmem, fruchtartigem Geruch dar, die in Wasser schwer und in allen gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist.

Sdp.₇₆₀ des 1-Methoxy-octanons-(4) 208—210°.

2-Methyl-7-methoxy-heptanon-(4)-oxim.

30 g Keton wurden in 120 ccm Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 16 g salzsaurem Hydroxylamin in 40 ccm Wasser und mit 23 g Bariumcarbonat versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Der Alkohol wurde dann abgedampft und der Rückstand ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und das zurückgebliebene zähe Öl im Vakuum destilliert. Fast alles ging bei 124—125°/12 mm über. Es wurden 28.5 g eines gelblichen, zähen Öls erhalten, das in Wasser schwer, in allen üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich war.

3.137 mg Sbst.: 0.219 ccm N (19°, 761.5 mm).

C₉H₁₉O₂N. Ber. N 8.09. Gef. N 8.06.

Das in entspr. Weise dargestellte 1-Methoxy-octanon-(4)-oxim hatte den Sdp.₁₄ 140—141°.

2-Methyl-4-amino-7-methoxy-heptan.

20 g Oxim wurden in 450 ccm trockenem Isobutylalkohol gelöst. Die Lösung wurde auf dem Drahtnetz erwärmt und schnell 35 g Natrium ein-

getragen. Nachdem sich alles Natrium aufgelöst hatte, wurde abgekühlt und mit 10-proz. Salzsäure kongosauer gemacht. Der Isobutylalkohol wurde mit Wasserdampf vertrieben und der Rückstand mit 40-proz. Natronlauge gesättigt. Die ölig abgeschiedene Base wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei ein farbloses, in kaltem Wasser leicht, in heißem sehr schwer lösliches Öl überging. Das wäbr. Destillat wurde mit 40-proz. Natronlauge versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Das nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Ätzkali und Abdampfen des Äthers verbliebene Öl wurde unter gewöhnlichem Druck destilliert, wobei fast alles bei 200.5—201° überging. Ausbeute 22.5 g eines farblosen, leichtbeweglichen Öls von unangenehmem Geruch, das begierig Kohlensäure anzieht.

2.302 mg Sbst.: 0.181 ccm N (19.5°, 756 mm).

$C_9H_{21}ON$. Ber. N 8.8. Gef. N 9.0.

Sdp. des 1-Methoxy-4-amino-octans 208—209°.

2-Isobutyl-pyrrolidin.

21 g des erhaltenen Amins wurden unter Kühlung in 90 ccm 50-proz. Bromwasserstoffsäure gelöst und die Lösung 10 Stdn. im Ölbad auf 150—155° erhitzt. Beim Abkühlen erstarrte der Kolbeninhalt zu einem Brei langer, faseriger Krystalle. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser verdünnt und 40-proz. Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion zugegeben. Die ausgeschiedene Base wurde mit Wasserdampf überdestilliert, wobei ein farbloses, in Wasser schwer lösliches Öl erhalten wurde. Dieses wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Ätzkali getrocknet und der Äther unter Verwendung eines Dephlegmators abgedampft. Das verbliebene Öl wurde unter gewöhnlichem Druck destilliert und so 12 g eines farblosen Öls erhalten, das in Wasser schwer, in üblichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Sdp. 163—164°.

2.843 mg Sbst.: 0.276 ccm N (21°, 755.5 mm).

$C_8H_{17}N$. Ber. N 11.03. Gef. N 11.01.

Sdp. des 2-*n*-Butyl-pyrrolidins 171—172°.

1-Methyl-2-isobutyl-pyrrolidin.

3 g 2-Isobutyl-pyrrolidin, 5 ccm 25-proz. Formaldehyd-Lösung und 2 g Ameisensäure wurden 3 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit wenig Wasser verdünnt, mit 40-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und das ausgeschiedene Öl ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit Ätzkali getrocknet, der Äther unter Verwendung eines Dephlegmators abgedampft und das verbliebene Öl unter gewöhnlichem Druck destilliert.

Ausbeute 2.6 g eines in Wasser schwer löslichen, farblosen Öls vom Sdp. 163.5—165°.

0.1082, 0.1143 g Sbst.: 0.3032, 0.3201 g CO_2 , 0.1309, 0.1370 g H_2O . — 3.797 mg Sbst.: 0.341 ccm N (18.5°, 735 mm).

$C_9H_{19}N$. Ber. C 76.49, H 13.56, N 9.92.

Gef. „ 76.43, 76.37, „ 13.54, 13.41, „ 10.01.

Das Pikrat erhält man durch Vermischen alkohol. Lösungen der Komponenten. Abgeplattete Nadeln aus Alkohol. Schmp. 138—139°.

2.977 mg Sbst.: 0.405 ccm N (17.5°, 738 mm).

$C_9H_{19}N$, $C_6H_3O_7N_3$. Ber. N 15.14. Gef. N 15.30.

Das Chloroplatinat erhält man aus wäßr. Lösung in orangefarbenen Prismen, die in Wasser und Alkohol ziemlich leicht löslich sind. Schmp. 138—140°.

0.0822 g Sbst.: 0.0234 g Pt.

$(C_9H_{19}N)_2 \cdot H_2PtCl_6$. Ber. Pt 28.19. Gef. Pt 28.46.

Sdp. des 1-Methyl-2-*n*-butyl-pyrrolidins 170°, Schmp. seines Pikrates 114°.

323. G. Menschikoff: Über die Synthese eines neuen heterocyclischen, aus zwei kondensierten Pyrrolidinringen aufgebauten Ringsystems.

[Aus d. Alkaloid-Abteil. d. Staatl. Chem.-pharmazeut. Forschungs-Instituts, Moskau¹].
(Eingegangen am 22. Juni 1936.)

Verschiedene Beobachtungen, auf die ich später ausführlich zurückkommen werde, haben mich zu der Vermutung geführt, daß dem Molekül des Heliotridans²) ein neues bicyclisches, carbazi-kondensiertes System aus 2 Pyrrolidinringen (I) zugrunde liegt.

Da nun Körper dieser Struktur bisher noch nicht beschrieben worden sind, war es von Interesse, dieses Ringsystem synthetisch aufzubauen.

A. W. Hofmann³) hat bekanntlich gefunden, daß das Coniin beim Behandeln mit Natriumhypobromit ein *N*-Brom-amin gibt, das beim Eintragen in konz. Schwefelsäure in eine bicyclische tertiäre Base übergeht. Die Konstitution dieser Verbindung ist später von Löffler⁴) aufgeklärt worden, der nach diesem Verfahren auch andere cyclische Basen (mit 5-gliedrigem Kern) aufgebaut hat.

Im Anschluß an diese Versuche habe ich durch Einwirkung von unterbromigsaurem Natrium auf 2-Isobutyl-pyrrolidin (II) ein *N*-Bromamin dargestellt, das beim Erhitzen mit konz. Schwefelsäure in eine gesättigte Base von tertiärem Charakter mit der Zusammensetzung $C_8H_{15}N$ überging⁵).

Auf Grund ihrer Eigenschaften schreibe ich der Verbindung die Struktur III zu, die mir als die einzig mögliche erscheint und schlage für dieses carbazi-kondensierte, bicyclische System in Analogie zum Chinolizin die Bezeichnung Pyrrolizidin vor.

Beim Hofmannschen Abbau des von mir erhaltenen 2-Methyl-pyrrolizidins blieb der methylierte Kern ungespalten; denn die hydrierte *des*-Base war mit dem 1-Methyl-2-isobutyl-pyrrolidin nicht identisch, wie es hätte der Fall sein müssen, wenn der methylierte Kern geöffnet worden

¹) Abteilungs-Vorsteher A. Orechhoff.

²) B. 66, 875 [1933].

³) B. 18, 109 [1885].

⁴) B. 42, 3427 [1909]; 48, 2035 [1910].

⁵) Der Versuch, eine analoge Reaktion mit 2-*n*-Butyl-pyrrolidin durchzuführen, führte zur völligen Verharzung der verwendeten Base.