

Bei der Oxydation mit Kaliumferricyanid in der beim *d*-Sparteïn (aus Anagyrin) beschriebenen Weise wurde wieder *d*-Oxysparteïn (VII) erhalten.

Aphyllin (VIII): Bei einem Reduktionsversuch mit Aphyllin kam die Wasserstoffaufnahme nach Verbrauch von 75% der ber. Menge H₂ zum Stillstand. Bei der Aufarbeitung des Reduktionsgemisches wurden dieselben Reduktionsprodukte wie beim Aphyllidin erhalten.

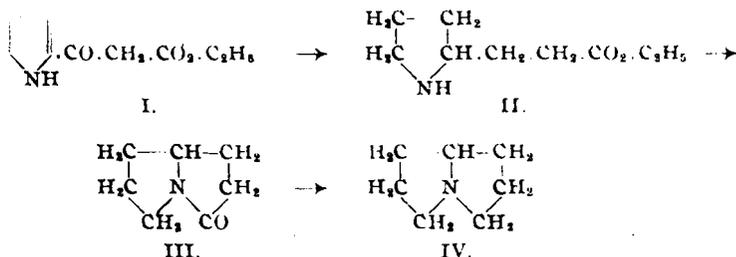
29. Friedrich Galínovsky und Annemarie Reichard: Eine Synthese des Pyrrolizidins.

Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.

(Eingegangen am 7. Januar 1944.)

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Senecio-Alkaloide aufgefunden¹⁾, die Eisternatur besitzen und in der Alkamin-Komponente den Pyrrolizidinring enthalten. Einzelne unter ihnen haben auch pharmakologisches Interesse gefunden²⁾. Versuche zur Synthese von Methylderivaten des Pyrrolizidins sind im Zusammenhang mit den Abbauergebnissen bereits unternommen worden³⁾. Für die Muttersubstanz dieser Alkaloide, das Pyrrolizidin (IV), liegt bisher nur eine Synthese von V. Prelog und S. Heimbach⁴⁾ vor, die analog den von Prelog und Mitarbeitern durchgeführten Synthesen von bicyclischen Aminen aus Dihalogenaminen verläuft. Vom Pyrrol ausgehend ist das Pyrrolizidin selbst noch nicht dargestellt worden. Im Zuge synthetischer Versuche, die auch die Darstellung des α -Pyrrolizidons (III) bezweckten, haben wir einen einfachen Weg zur Darstellung des Pyrrolizidins aufgefunden.

Die Synthese geht aus vom α -Pyrrolyl-essigsäureäthylester (I), der nach B. Oddo und A. Moschini⁵⁾ leicht gewonnen werden kann. Bei der Hydrierung des Esters in Eisessig mit Platinoxid als Katalysator wurde nicht nur der Pyrrolkern hydriert, sondern es trat auch teilweise Reduktion der Keto-Gruppe zur Methylengruppe ein. Es wurde so der β -[α -Pyrrolidyl]-propionsäureäthylester (II) bzw. durch Verseifung die Aminosäure selbst erhalten, die beide beim Erhitzen unter Alkohol- bzw. Wasserabspaltung das α -Pyrrolizidon (III) gaben. Dieses reagierte, wie nach seinem Lactamcharakter zu erwarten war, nur schwach basisch und ließ sich aus verd. Salzsäure mit



¹⁾ S. u. a. R. Konowalowa u. A. Orechhoff, B. **69**, 1908 [1936]; R. Adams, M. Carmack u. E. F. Rogers, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 571 [1942] (C. **1943** I, 1779); s. dort weitere Lit.-Angaben.

²⁾ Z. B. Platyphyllin: C. **1943** I, 1295; Monoecrotalin u. Retronecin: C. **1943** I, 2315.

³⁾ G. R. Clemo u. T. A. Melrose, Journ. chem. Soc. London **1942**, 424; dort weitere Lit.-Angaben.

⁴⁾ B. **72**, 1101 [1939].

⁵⁾ Gazz. chim. Ital. **42** II, 267 [1912].

Äther extrahieren. Da die katalytische Reduktion des α -Pyrrolizidons unter den gleichen Bedingungen, wie sie beim α -Norlupinon mit Erfolg angewendet wurden⁶⁾, nur sehr langsam vor sich ging, wurde es elektrolytisch reduziert. Dabei wurde in 35-proz. Ausbeute das Pyrrolizidin (IV) erhalten. Die Schmelzpunkte des Pikrats, Pikrolonats und Chloroplatinats stimmten mit den Angaben von Prelog und Heimbach⁴⁾ überein. Zur weiteren Charakterisierung der Base wurden noch das Chloraurat und Jodmethylat dargestellt.

Beschreibung der Versuche.

Der α -Pyrroyl-essigsäureäthylester (I) wurde aus Pyrrolmagnesiumbromid und Malonesterchlorid⁶⁾ dargestellt. Zur Reinigung wurde er mehrmals mit Petroläther digeriert und dann bei 0.1 Torr und 110–120° Luftbadtemp. überdestilliert. Durch Umlösen aus Äther-Petroläther wurde er in farblosen Krystallen erhalten. Schmp. 71°. Von 4.4 g Pyrrol ausgehend, betrug die Ausbeute an reinem Produkt 4 g. Aus den Mutterlängen können noch weitere Mengen gewonnen werden.

Hydrierung des α -Pyrroyl-essigesters: 2 g Ester wurden in 50 ccn Eisessig gelöst und mit Pt (aus 0.4 g PtO₂) katalytisch hydriert. Die Wasserstoffaufnahme verlief gleichmäßig und betrug bei 18° nach 40 Stdn. 962 ccn (ber. für 4 Mol. H₂ 1106 ccn). Nach Beendigung der Reduktion wurde im 10-mm-Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit verd. Salzsäure versetzt und wieder eingedampft. Das Hydrochlorid wurde in wäbr. Lösung mit Silbercarbonat digeriert, dann wurde abfiltriert und in das Filtrat H₂S eingeleitet. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wurde die Lösung der β -[α -Pyrrolidyl]-propionsäure eingedampft.

α -Pyrrolizidon (III): Der Eindampfrückstand wurde 10 Min. auf 200° erhitzt und dann im 10-mm-Vak. destilliert. Bei 90–100° (Luftbad) ging eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit über (0.57 g), während bei 170–180° eine gelbliche, viscose Flüssigkeit destillierte. Der Vorlauf wurde in 10 ccn 5-proz. Salzsäure gelöst und das α -Pyrrolizidon aus der sauren Lösung mit Äther erschöpfend extrahiert. Die Ätherlösung wurde scharf getrocknet und der Ätherrückstand nochmals destilliert (0.48 g). Das Lactam ist in Wasser sehr leicht löslich, hygroskopisch und besitzt nur schwachen Geruch.

C₇H₁₁ON. Ber. N 11.20. Gef. N 10.95.

Das α -Pyrrolizidon konnte auch aus dem β -[α -Pyrrolidyl]-propionsäureester (II) dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurde nach der Hydrierung des α -Pyrroylessigesters der mit Salzsäure eingedampfte Rückstand getrocknet, dann in absol. Äthylalkohol gelöst und durch Einleiten von HCl-Gas in der üblichen Weise verestert. Der Ester ging im 10-mm-Vak. bei 90–100° Luftbadtemp. über.

C₈H₁₃O₂N. Ber. C 63.11, H 10.01. Gef. C 63.40, H 9.60.

Der Ester gab in alkohol. Lösung ein kryst. Pikrolonat, das bei 141° (Vak.-Röhrchen) schmolz.

C₁₀H₁₅O₇N₂. Ber. N 16.09. Gef. N 16.11.

0.35 g des Pyrrolidylpropionsäureesters wurden 15 Min. auf 220° (Metallbad) erhitzt. Es bildete sich unter Alkoholabspaltung das α -Pyrrolizidon, das wie oben destillierte. Ausbeute quantitativ.

⁶⁾ F. Galinovsky u. B. Stern, B. 78, 1034 [1943].

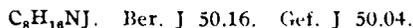
Das Lactam ließ sich durch Erhitzen mit verd. Salzsäure leicht aufspalten, wobei sich ein krystallisiertes Hydrochlorid bildete, aus dem in der oben beschriebenen Weise wieder der β -[α -Pyrrolidyl]-propionsäureester gewonnen werden konnte.

Reduktion des α -Pyrrolizidons: 1.03 g der Verbindung wurden in 15 ccm 50-proz. Schwefelsäure gelöst und 6 Stdn. bei einer Stromstärke von 6 A und einer Stromdichte von 0.16 A/qcm an einer nach Tafel präparierten Bleikathode elektrolytisch reduziert. Nach Beendigung der Elektrolyse wurde die verd. Lösung zuerst neutralisiert, dann stark alkalisch gemacht und das Pyrrolizidin mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wurde in verd. Salzsäure aufgefangen und die salzsaure Lösung eingedampft. Es hinterblieben 0.45 g hygroskopisches Hydrochlorid. Die aus diesem in Freiheit gesetzte Base ging bei normalem Druck bei 140—150° (Luftbad) über. Das Pyrrolizidin stellt eine leicht bewegliche, flüchtige Verbindung von charakteristischem, besonders in verd. Zustand piperidinähnlichem Geruch vor.

Das Pikrat (aus Methylalkohol) schmolz unter Schwärzung und Zersetzung bei 255—257°. Das Pikrolonat (aus Methylalkohol) zersetzte sich bei 228°. Das Chloroplatinat (aus Äthylalkohol) schmolz bei 204—205° unter Zersetzung. Das Chloroaurat wurde in salzsaurer Lösung gefällt und aus Äthylalkohol umgelöst. Gelbe Nadeln, Schmp. 235°.



Das Jodmethylat bildete sich leicht beim Versetzen der äther. Lösung der Base mit Methyljodid. Es krystallisierte und wurde aus Aceton umgelöst. Schmp. über 340°.



Katalytische Reduktion: 0.22 g Lactam wurden in 8 ccm verd. Salzsäure (2 ccm 5-proz. Salzsäure + 6 ccm H₂O) gelöst und mit Pt (aus 0.11 g PtO₂) katalytisch reduziert. Im Verlauf von 40 Stdn. wurden bei 17° 13 ccm H₂ aufgenommen (für vollständige Reduktion ber. 81 ccm). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das unveränderte α -Pyrrolizidon durch Extraktion der sauren Lösung und das Pyrrolizidin durch Extraktion der alkal. Lösung mit Äther erhalten. Das Pikrat der Base war mit dem oben dargestellten Pyrrolizidin-pikrat identisch.