

FRITZ MICHEEL und WILHELM FLITSCH

Pyrrolizidinderivate, V¹⁾

Synthesen mit 3.4-Dioxy-pyrrolizidin

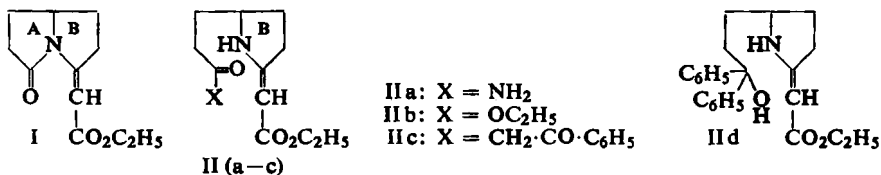
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 12. Dezember 1960)

Die Umsetzung des 3-Carbäthoxymethylen-pyrrolizidin-ons-(4) (I)²⁾ mit basischen Reagenzien findet bevorzugt unter Öffnung des Ringes A und nicht an der Estergruppe statt. Das aus *N*-Methyl-phthalimid nach REFORMATSKY dargestellte 2-Methyl-1-oxo-3-carbäthoxymethylen-isoindolin (IX) verhält sich ähnlich. Die Struktur der Reaktionsprodukte wird bewiesen und der Reaktionsmechanismus geklärt.

In einer früheren Arbeit²⁾ wurde die Umsetzung des 3.4-Dioxy-pyrrolizidins mit Bromessigester nach Reformatsky beschrieben. Sie führt in 2 Stufen zum 3-Carbäthoxymethylen-pyrrolizidin-on-(4) (I). Dabei konnte die Ausbeute an I durch Umsetzung in Tetrahydrofuran verbessert werden. Die Struktur von I folgt aus dem Ozonabbau, der 3.4-Dioxy-pyrrolizidin^{2,3)} und Oxalsäure liefert.

Die Umsetzung von I mit einigen nucleophilen Reagenzien führt zu Produkten, welche noch die Estergruppe enthalten. Die Reaktionen verlaufen entsprechend folgenden Formeln:



Die Reaktionsprodukte vom Typ II entfärben Permanganat und enthalten noch eine analytisch bestimmbare Estergruppe. Sie geben, ausgenommen II c, mit Eisen(III)-Salzen keine Enolreaktion.

Das Amid II a reagiert mit Acetanhydrid zur *C*-Acetylverbindung III. Die Stellung der Acetylgruppe folgt aus der Anwesenheit von 3 aktiven Wasserstoffatomen im Molekül.

Es ist bekannt, daß die Reaktion von β -Amino-crotonestern mit Säureanhydriden sowohl zu *C*- als auch zu *N*-Acylderivaten⁴⁾ führt. Der Mechanismus der Reaktion wurde schon früher erörtert⁵⁾, jedoch sind bezüglich der Richtung der Acylierung noch keine Regelmäßigkeiten zu erkennen.

1) IV. Mittel.: F. MICHEEL und W. FLITSCH, Chem. Ber. 89, 129 [1956].

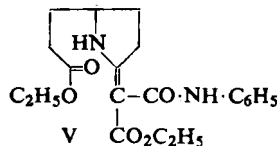
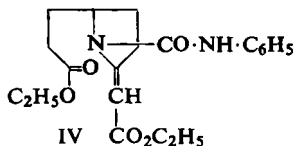
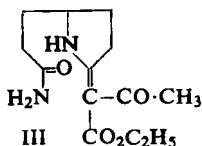
2) F. MICHEEL und H. ALBERS, Liebigs Ann. Chem. 581, 225 [1953].

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

4) E. BENARY, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 3922 [1909].

5) W. M. LAURER und N. H. CROMWELL, J. Amer. chem. Soc. 64, 612 [1942].

Der Ester II b ist flüssig. Seine Struktur steht in Übereinstimmung mit dem IR-Spektrum, welches neben einer NH-Gruppe (3360/cm) eine ungestörte Estergruppe⁶⁾ (1730/cm), eine chelatisierte Estergruppe⁷⁾ (1665/cm) und eine Doppelbindung⁸⁾ (1605/cm) anzeigt. Als kristallines Derivat konnte das Reaktionsprodukt mit Phenylisocyanat erhalten werden. Für dies konnte zwischen den möglichen Formeln IV und V noch keine Entscheidung getroffen werden.

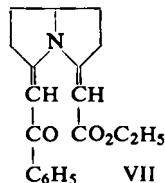
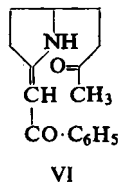


I reagiert mit Phenylmagnesiumbromid unter Öffnung des Ringes A und verhält sich damit dem 3.4-Dioxo-pyrrolizidin analog^{1,2)}. Die sich aus der Synthese und den analytischen Daten ableitende Formel II d findet ihre Bestätigung im IR-Spektrum. Das Carbinol II d zeigt Halochromie mit konz. Schwefelsäure und reagiert, entsprechend seiner Enaminstruktur, mit Phenylisocyanat. Die Struktur des Umsetzungsproduktes dürfte der des Umsetzungsproduktes des Esters II b mit Phenylisocyanat entsprechen.

Kondensation von I mit Acetophenon in Gegenwart von Natriumamid führt zum Produkt II c. Dieses zeigt starke Enolreaktion und läßt sich im sauren Gebiet zum Keton VI abbauen. Der Abbau geschieht unter Öffnung von Ring B, Verseifung der Estergruppe, Decarboxylierung und erneutem Ringschluß (Ring A in Verbindung VI).

Wasserabspaltung aus II c zum 3-Carbäthoxymethylen-4-benzoylmethylen-pyrrolizidin (VII) gelang nach Überwindung erheblicher Schwierigkeiten. Derartige Cyclisierungen sind bei den Synthesen des Tropinons⁹⁾ und des Lobelanins¹⁰⁾ durchgeführt worden.

Zum Unterschied von den dort angewandten Reaktionsbedingungen findet bei II c lediglich in Gegenwart von Säuren¹¹⁾ Wasserabspaltung statt. Das entstandene Wasser muß sofort (siehe Versuchsteil) aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden, da sonst in der oben beschriebenen Weise VI als Hauptprodukt entsteht.



Die Reaktion ist reversibel; unter geeigneten Bedingungen kann aus VII wieder II c erhalten werden. Die Struktur von VII ergibt sich aus seinem Ozonabbau, der zu 3.4-Dioxo-pyrrolizidin führt.

6) H. W. THOMPSON und P. TORKINGTON, J. chem. Soc. [London] 1945, 640.

7) R. S. RASMUSSEN und R. B. BRATTAIN, J. Amer. chem. Soc. 71, 1073 [1949].

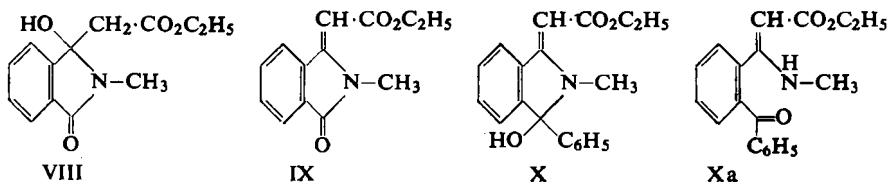
8) N. K. FREEMAN, J. Amer. chem. Soc. 75, 1859 [1953].

9) R. WILLSTÄTTER und Mitarbb., Liebigs Ann. Chem. 422, 1 [1921].

10) H. WIELAND und J. DRISHAUS, Liebigs Ann. Chem. 473, 102 [1929].

11) S. COFFEY, J. K. THOMSON und F. J. WILSON, J. chem. Soc. [London] 1936, 856.

Die hier beschriebene Steigerung der Reaktionsfähigkeit einer Lactamgruppe gegenüber einer Estergruppe läßt sich auch bei anderen, I analog gebauten Verbindungen beobachten. Setzt man *N*-Methyl-phthalimid mit Bromessigester nach Reformatsky um, so erhält man über eine Hydroxylverbindung VIII das 2-Methyl-1-oxo-3-carbäthoxymethylen-isoindolin (IX):



Die cyclische Struktur von VIII folgt aus der Tatsache, daß die Verbindung keine Enolreaktion gibt, sowie aus dem IR-Spektrum, das eine OH-Gruppe (3320/cm), eine Estergruppe (1730/cm⁶) sowie eine Lactamgruppe (1680/cm¹²) anzeigt.

IX setzt sich nicht mit Ammoniak um, wohl aber mit 1 Mol. Phenylmagnesiumbromid zu X. Die Struktur von X ergibt sich aus dem IR-Spektrum. Das Maximum bei 3340/cm entspricht einer OH-Gruppe, das bei 1650/cm einer chelatisierten Estergruppe⁷) und das bei 1620/cm den Doppelbindungen⁸). Im Falle einer offenen Struktur Xa wäre für die CO-Gruppe ein zusätzliches Maximum um 1700/cm zu erwarten. R. LUKEŠ¹³) hat analoge Reaktionen am *N*-Methyl-succinimid durchgeführt, sie seinerzeit aber anders gedeutet.

Bemerkenswert ist der Vergleich der Pyrrolizidinderivate mit anderen cyclischen Imiden: das 3-Carbäthoxymethylen-pyrrolizidin-on-(4) (I) reagiert an der Carbonylgruppe mit 2 Moll. Phenylmagnesiumbromid unter Ringöffnung, während das 2-Methyl-1-oxo-3-carbäthoxymethylen-isoindolin (IX) und das 1-Methyl-2-carbäthoxymethylen-5-oxo-pyrrolidin¹³) sich nur mit 1 Mol. Phenylmagnesiumbromid unter Erhaltung der Ringstruktur umsetzen. Das gleiche ist bei den entsprechenden Imiden zu beobachten: 3,4-Dioxo-pyrrolizidin reagiert mit 2 Moll. Grignard-Verbindung an einer Carbonylgruppe unter Ringöffnung^{1,2}), während cyclische Imide z. B. vom Typ des Succinimids und Glutarimids nur mit 1 Mol. Grignard-Verbindung unter Erhaltung der Ringstruktur reagieren¹³). Dieser Unterschied dürfte seine Ursache in folgendem haben: in den Pyrrolizidinderivaten ist das Stickstoffatom Brückenkopf zweier 5-gliedriger Ringe. Das durch Reaktion mit *einem* Mol. Grignard-Verbindung gebildete Aldehydammoniak-Derivat isomerisiert sich offenbar leicht unter Öffnung des einen fünfgliedrigen Ringes zur Carbonylverbindung, während in den anderen Fällen das *N*-Methyl-Derivat stabil ist *).

Die Produkte der Reformatsky-Reaktion, I und IX, lassen sich mit der zweiten CO-Gruppe nicht mehr nach Reformatsky umsetzen. Auch mit dem Li-Salz des

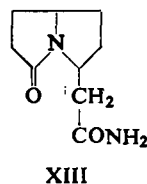
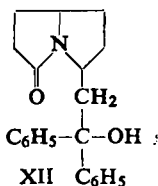
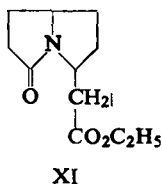
*) Die obigen Befunde stehen in Übereinstimmung mit kinetischen Messungen über die Hydrolysegeschwindigkeit der Ringe. Darüber wird der eine von uns (F.) an anderer Stelle berichten.

¹²) L. J. BELLAMY, The IR-Spectra of Complex Molecules, S. 183, Methuen & Co., London 1954.

¹³) Collect. czechoslov. chem. Commun. 4, 81 [1932]; 7, 482 [1935].

Essigsäure-tert.-butylester¹⁴⁾ sowie mit Natriummalonester findet keine Umsetzung statt. I und IX sind also reaktionsträger als die entsprechenden Imide, die Lactamgruppen verhalten sich säureamidartig.

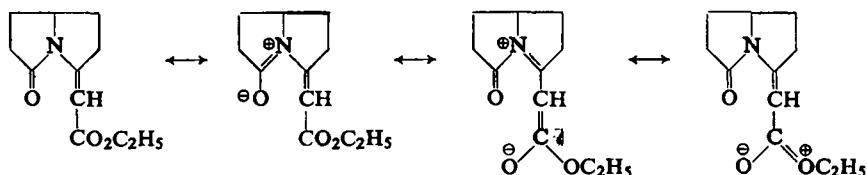
Die anomalen Reaktionen der Verbindungen I und IX stehen im Zusammenhang mit der Anwesenheit der Doppelbindung im Molekül. Setzt man anstelle von I dessen Hydrierungsprodukt XI mit Phenylmagnesiumbromid oder Ammoniak um, so erhält man erwartungsgemäß Produkte, die durch Reaktion an der Estergruppe entstanden sind (XII, XIII).



Das Amid XIII tritt in 2 isomeren Formen auf (s. Versuchsteil). Vielleicht liegen hier Stereoisomere vor, wie sie bei Pyrrolizidinen mehrfach beschrieben sind¹⁵⁾.

Die Wirkung der Doppelbindung läßt sich deutlich beim Vergleich der IR-Spektren der Verbindungen I und XI erkennen. XI zeigt 2 Maxima im Doppelbindungsbereich, die einer Estergruppe⁶⁾ (1730/cm) und einer Lactamgruppe¹²⁾ (1685/cm) entsprechen. Im Falle von I entspricht ein Maximum (1707/cm) sowohl der Amid- als auch der Estergruppe. Die Esterbande ist also um ca. 20/cm zum langwelligen, die Amidbande um den gleichen Betrag zum kurzwelligen Bereich verschoben.

Die Doppelbindung ermöglicht in Verbindungen vom Typ I eine Konjugation zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs und der Carbonylgruppe des Esteranteils:



Beim Umsetzen mit nucleophilen Reagenzien, etwa entsprechend einem B_{AC}2-Mechanismus¹⁶⁾, erscheint die Estergruppe aus diesem Grunde gegenüber einer ungestörten Estergruppe desaktiviert.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

3-Carbäthoxymethylen-pyrrolizidin-on-(4)²⁾ (I): 10 g 3,4-Dioxo-pyrrolizidin werden in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 18 ccm Bromessigester und 9.6 g Zink zur Reaktion gebracht. Zu Beginn muß die Mischung etwas erwärmt werden, die Reaktion verläuft dann

¹⁴⁾ CH. R. HAUSER und W. H. PUTERBAUGH, J. Amer. chem. Soc. 75, 1068 [1953].

¹⁵⁾ R. ADAMS und M. GIANTURCO, Angew. Chem. 69, 14 [1957].

¹⁶⁾ C. K. INGOLD, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, S. 754, Cornell University Press, New York 1953.

exotherm. Anschließend wird $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Dampfbade erhitzt und unter Kühlung mit Äthanol. Salzsäure neutralisiert. Die Lösung wird mit 50 ccm Äthanol versetzt und anschließend mit frisch gefälltem Silbercarbonat (aus etwa 70 g Silbernitrat) von Chlorionen befreit. Nun wird das restliche Silber mit Schwefelwasserstoff entfernt und die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Es entsteht zunächst ein Sirup, nach einiger Zeit tritt Kristallisation ein. Umkristallisiert wird aus Benzin. Ausb. 10 g (67% d. Th.), Schmp. 85°.

Ozonspaltung von I: 1 g I wird in 5 ccm Acetanhydrid mit Ozon behandelt, bis die Lösung kein Brom mehr entfärbt. Anschließend wird mit 10 ccm Essigsäure versetzt und 2 Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand in Tetrahydrofuran aufgenommen. Nach Zugabe von Äther kristallisiert das *3,4-Dioxo-pyrrolizidin*. Ausb. 0.35 g (53% d. Th.), Schmp. 180°. Misch-Schmp. 180°^{2,3)}.

Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand mit 3 ccm 4 n NaOH $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Dampfbade erhitzt. Nach dem Ansäuern mit Essigsäure kann die *Oxalsäure* als Ca-Salz (mit 1 H₂O) gefällt werden. Ausb. 0.30 g (50% d. Th.).

2-Carbäthoxymethylen-5-[2-carbamoyl-äthyl]-pyrrolidin (IIa)

a) 5 g I werden in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 30 ccm konz. *Ammoniak* versetzt. Nach 6 Tagen wird der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 3.8 g (70.4% d. Th.), Schmp. 173°.

b) Wird die unter a) beschriebene Mischung in einer Druckflasche 1 Stde. auf dem Dampfbade erhitzt, 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und wie üblich aufgearbeitet, so entsteht *IIa* in 55.5-proz. Ausbeute.

C₁₁H₁₈N₂O₃ (226.3) Ber. C 58.42 H 8.02 N 12.39 OC₂H₅ 19.91
Gef. C 58.58 H 7.78 N 12.31 OC₂H₅ 19.60

2-[Acetyl-carbäthoxy-methylen]-5-[2-carbamoyl-äthyl]-pyrrolidin (III): 3 g *IIa* werden in 20 ccm *Acetanhydrid* zum Sieden erhitzt und 3 Stdn. stehengelassen. Tritt beim Abkühlen Kristallisation ein, so wird erneut erhitzt, bis alles in Lösung bleibt. Anschließend wird i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und mit 20 ccm Äther versetzt. Der Niederschlag wird mit Äther gewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (69.5% d. Th.), Schmp. 152°.

C₁₃H₂₀N₂O₄ (268.3) Ber. C 58.19 H 7.50 N 10.44 OC₂H₅ 16.80
Gef. C 58.30 H 7.41 N 10.35 OC₂H₅ 16.90

Zerewitinoff: Ber. 1.12, gef. 1.10, 1.12.

Die Acetylbestimmung ergab in Übereinstimmung mit der Struktur keine exakten Werte: Ber. 16.02, gef. 10.13 (kalt verseift); 13.64 (warm verseift).

2-Carbäthoxymethylen-5-[2-carbäthoxy-äthyl]-pyrrolidin (IIb): Zu 2 g I wird eine *Alkoholat*-Lösung (aus 0.25 g Na und 5 ccm absol. Äthanol) gegeben. Nach 24 Stdn. wird mit einer Lösung von 0.56 ccm Eisessig in 2 ccm Äthanol neutralisiert, i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Sie wird über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Sirup durch Abdampfen von Benzol i. Vak. von den letzten Resten Wasser befreit. Ausb. ca. 1 g. *IIb* war nicht analysenrein zu erhalten. Es wurde deshalb sofort mit Phenylisocyanat umgesetzt:

0.3 g *IIb* werden mit 0.5 g *Phenylisocyanat* 20 Min. auf 100° erhitzt. Anschließend wird mit Petroläther gefällt und der entstandene Sirup 2mal mit Petroläther gewaschen. Er wird in Benzol aufgenommen und erneut mit Petroläther gefällt. Aus der überstehenden Lösung kristallisiert ein Teil des Reaktionsproduktes aus. Durch wiederholte Anwendung dieses Verfahrens

kann mehr von dem Produkt erhalten werden. Umkristallisiert wird aus Benzin. Bei beginnender Trübung muß angeimpft werden. Ausb. 0.16 g (36% d. Th.), Schmp. 64.5–66°.

$C_{20}H_{26}N_2O_5$ (374.4) Ber. C 64.15 H 7.00 N 7.48 OC_2H_5 24.07
Gef. C 64.08 H 6.76 N 7.06 OC_2H_5 22.40

2-Carbäthoxymethylen-5-[3.5-dioxo-5-phenyl-pentyl]-pyrrolidin (Iic): Zu 10 g *I* in 70 ccm absol. Äther werden 7 ccm frisch dest. *Acetophenon* zugegeben und unter Kühlung portionsweise mit 16 ccm einer 40-proz. Suspension von Natriumamid in Benzol versetzt. Nach 12 Stdn. hat sich das Reaktionsprodukt als Natriumsalz abgeschieden. Dieses wird durch eine Fritte abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Zur Zersetzung wird in eine Mischung aus Eis und Ammoniumchlorid unter heftigem Rühren eingetragen. Anschließend wird mit eiskalter 20-proz. Essigsäure neutralisiert und 2 mal mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Auszug wird mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. abgedampft und der verbleibende Sirup in 40 ccm Methanol aufgenommen. Aus dieser Lösung kristallisiert das Reaktionsprodukt bei -18° . Es wird in der gleichen Weise aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.8–5.8 g (30–37% d. Th.), Schmp. 75°.

$C_{19}H_{23}NO_4$ (329.4) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.26 OC_2H_5 13.68
Gef. C 69.91 H 6.96 N 4.45 OC_2H_5 13.80

Eine Lösung der Substanz in Methanol färbt sich mit $FeCl_3$ -Lösung intensiv rot.

Umsetzung von Iic mit Phenylisocyanat: Die Reaktion ergibt, in der üblichen Weise durchgeführt, ein Produkt, welches aus Benzin umkristallisiert werden kann. Ausb. 74% d. Th., Schmp. 92–94°.

$C_{26}H_{28}N_2O_5$ (448.5) Ber. C 69.62 H 6.30 N 6.25 Gef. C 70.53 H 6.21 N 5.88

2-Carbäthoxymethylen-5-[3-hydroxy-3.3-diphenyl-propyl]-pyrrolidin (IId): Zu einer Grignard-Lösung aus 1 g Magnesium und 4 ccm *Brombenzol* in 12 ccm Äther wird eine Lösung von 2 g *I* in 4 ccm absol. Benzol gegeben. Anschließend wird 15 Min. zum Sieden erhitzt und, nach dem Abkühlen, mit einer eiskalten, gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die äther. Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. zum Sirup eingeeengt. Dieser wird 5 mal mit 5 ccm Petroläther ausgezogen. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation. Die Kristalle werden durch Waschen mit 2 ccm eiskaltem Isopropylalkohol von anhaftendem Sirup befreit und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Hierbei sollte nicht zu lange erhitzt werden. Ausb. 1.2 g (34% d. Th.), Schmp. 119–120°.

$C_{23}H_{27}NO_3$ (365.5) Ber. C 75.63 H 7.45 N 3.84 OC_2H_5 12.33
Gef. C 75.06 H 7.48 N 4.13 OC_2H_5 12.07

Umsetzung von IId mit Phenylisocyanat: 0.12 g IId ergeben in der üblichen Weise das Reaktionsprodukt, welches aus Äthanol umkristallisiert werden kann. Ausb. 0.12 g (81% d. Th.), Schmp. 150–151°.

$C_{30}H_{32}N_2O_4$ (484.6) Ber. C 74.36 H 6.66 N 5.78 Gef. C 74.19 H 6.52 N 5.85

2-Benzoylmethylen-5-[3-oxo-butyl]-pyrrolidin (VI): 1 g *Iic* wird in 10 ccm Eisessig gelöst und mit 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Dann wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.33–0.41 g (40–50% d. Th.), Schmp. 97°.

$C_{16}H_{19}NO_2$ (257.3) Ber. C 74.68 H 7.44 N 5.45 Gef. C 74.32 H 7.32 N 5.45

Der Stoff ist äthoxylfrei.

3-Carbäthoxymethylen-4-benzoylmethylen-pyrrolizidin (VII): 3.5 g *Iic* werden zusammen mit 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 250 ccm absol. Benzol gelöst. Die Lösung wird 13 Stdn. im

Soxhlet unter Rückfluß gekocht. In der Hülse des Soxhlet-Apparats befindet sich Calciumhydrid, welches das entstehende Wasser bindet. Anschließend wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in 20 ccm absol. Äther aufgenommen und an Aluminiumoxyd („Woelm, neutral“) chromatographiert. (Säule: Durchmesser 1.5 cm, Länge 20 cm). Das Reaktionsprodukt erscheint an der Säule hellgelb und kann mit Äther (100 ccm) und einer 0.5-proz. Lösung von Äthanol in Äther (150–200 ccm) eluiert werden. Nach dem Eindampfen i. Vak. ist die Substanz rein und kristallisiert nach einiger Zeit durch. Sie ist an der Luft nicht unbegrenzt haltbar. Ausb. 2.45 g (78% d. Th.), Schmp. 79°.

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311.4) Ber. C 73.28 H 6.80 N 4.50 OC_2H_5 14.47

Gef. C 72.99 H 6.77 N 4.62 OC_2H_5 14.05

Wasseranlagerung an VII: 2-Carbäthoxymethylen-5-[3.5-dioxo-5-phenyl-pentyl]-pyrrolidin (IIc): 1 g VII wird unter Rühren und gelindem Erwärmen in 3 g Polyphosphorsäure gelöst. Anschließend wird mit Eis zersetzt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Das ausgefallene Rohprodukt wird, wie oben angegeben, aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.7 g (56% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 74°. Die IR-Spektren beider Verbindungen sind identisch.

Ozonspaltung von VII: 0.4 g VII werden in 3 ccm Eisessig gelöst und mit Ozon behandelt. Anschließend wird 2 Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther versetzt und durchgeschüttelt. Aus dem Äther kristallisiert die Substanz, von der mehr erhalten werden kann, wenn man den Sirup, in Tetrahydrofuran gelöst, erneut mit Äther behandelt. Umkristallisiert wird aus Benzol. Ausb. 50 mg (28% d. Th.), Schmp. 180°, Misch-Schmp. 180^{2,3}).

Die Identität der Verbindung mit 3.4-Dioxo-pyrrolizidin wurde ferner durch Vergleich der IR-Spektren sichergestellt.

2-Methyl-1-oxo-3-hydroxy-3-carbäthoxymethyl-isoindolin (VIII): 9.6 g *N-Methyl-phthalimid* werden in 20 ccm absol. Tetrahydrofuran mit 5.9 g Zink und 10 ccm *Bromessigester* in der üblichen Weise umgesetzt. Anschließend wird in der Kälte zunächst mit Wasser, dann mit verd. Salzsäure zersetzt. Das Reaktionsprodukt wird in 70 ccm Chloroform aufgenommen, die Lösung mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird i. Vak. abgedampft, wobei die Badtemperatur nicht über 25° steigen sollte. Der Rückstand kristallisiert bald und wird durch Waschen mit Äther gereinigt. Das Produkt kann nicht ohne Wasserabspaltung umkristallisiert werden. Ausb. 4.6 g (31% d. Th.), Schmp. 104° (unter Wasserabspaltung).

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.3) Ber. C 62.63 H 6.07 N 5.62 OC_2H_5 18.07

Gef. C 62.51 H 6.06 N 5.79 OC_2H_5 17.75

2-Methyl-1-oxo-3-carbäthoxymethylen-isoindolin (IX): Zur Darstellung braucht VIII nicht isoliert zu werden. Wenn man den Rohsirup des oben beschriebenen Ansatzes 1.5 Stdn. i. Vak. auf 150° erhitzt, kann das Produkt durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol direkt rein erhalten werden. Ausb. 8.5 g (61.5% d. Th., bez. auf *N-Methyl-phthalimid*). Schmp. 109–110°.

$C_{13}H_{13}NO_3$ (231.2) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06 OC_2H_5 19.48

Gef. C 67.52 H 5.76 N 6.28 OC_2H_5 18.80

2-Methyl-1-hydroxy-1-phenyl-3-carbäthoxymethylen-isoindolin (X): Zu einer eisgekühlten Lösung von 1 g IX in 5 ccm Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff innerhalb weniger Min. 5 ccm einer 1.88 *n* *Phenylmagnesiumbromid*-Lösung gegeben. Anschließend wird 1/2 Sde. bei 0° und 2 Stdn. bei Raumtemperatur stengelassen. Zersetzt wird zunächst mit Eiswasser, dann mit einer eiskalten gesätt. Ammoniumchloridlösung. Das Reaktionsprodukt wird in 20 ccm Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. wird der Rückstand aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 0.5 g (37% d. Th.), Schmp. 137°.

$C_{19}H_{19}NO_3$ (309.4) Ber. C 73.77 H 6.20 N 4.53 OC_2H_5 14.56
Gef. C 73.77 H 6.63 N 4.49 OC_2H_5 14.70

3-Carbäthoxymethyl-4-oxo-pyrrolizidin (XI): 20 g I werden im Autoklaven mit 10 g Raney-Nickel¹⁰⁾ in 100 ccm Äthanol bei Raumtemperatur und 100 at hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme ist nach 13 Stdn. beendet. Dann wird vom Nickel abfiltriert und i. Vak. destilliert. Ausb. 17.5 g (85% d. Th.), Sdp._{0.6} 155–156°.

$C_{11}H_{17}NO_3$ (211.3) Ber. C 62.54 H 8.11 N 6.63 OC_2H_5 21.33
Gef. C 62.06 H 8.01 N 6.76 OC_2H_5 20.50

3-[2-Hydroxy-2.2-diphenyl-äthyl]-4-oxo-pyrrolizidin (XII): 1 g XI wird mit einer Grignard-Lösung aus 0.4 g Magnesium und 1.75 ccm Brombenzol in 5 ccm absol. Äther in der üblichen Weise zur Umsetzung gebracht. Das Reaktionsprodukt kann durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol gereinigt werden. Ausb. 0.5 g (33% d. Th.), Schmp. 173°.

$C_{21}H_{23}NO_2$ (321.4) Ber. C 78.47 H 7.21 N 4.36 Gef. C 78.38 H 7.00 N 4.68

3-Carbamoylmethyl-4-oxo-pyrrolizidin (XIII)

a) *Umsetzung in Methanol*: 1 g XI wird mit 5 ccm 30-proz. methanol. Ammoniak 20 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen kristallisiert das Rohprodukt aus. Es kann aus Butanol/Äther umkristallisiert werden. Dabei sind 2 Kristallformen zu beobachten: wenig regelmäßig rosettenartige Kristalle (Schmp. 150–156°) und stäbchenförmige Kristalle (Schmp. 170–178°). Ausb. 0.8 g (92% d. Th.). Die Analyse wurde von einem Gemisch beider Formen durchgeführt (Schmp. 158–165°).

$C_9H_{14}N_2O_2$ (182.2) Ber. C 59.32 H 7.74 N 15.37 Gef. C 59.67 H 7.90 N 15.24

b) *Umsetzung in Wasser*: 1.3 g XI werden mit 10 ccm konz. Ammoniak 3 Tage stehengelassen. Anschließend wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Butanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 0.9 g (80% d. Th.), Schmp. 160–170°. Das Produkt enthält in der Hauptsache stäbchenförmige Kristalle.