

Joachim Hess*)

Darstellung und Verhalten von 1.5-Didehydro-hygrin und N-Methyl-1.6-didehydro-isopelletierin

Aus dem Institut für Organische Chemie, Lehrstuhl für Biochemie, der Universität Karlsruhe
(Eingegangen am 20. September 1971)

Es wird über eine einstufige Synthese der als Alkaloidvorstufen diskutierten Titelverbindungen berichtet und ihre Cyclisierung zu Tropinon und Pseudopelletierin nachgewiesen. Ferner wird eine über die 1-Methyl- Δ^1 -pyrrolinium-carbonsäure-(5) (19) führende, mehrstufige Synthese von 1.5-Didehydro-hygrin (5) beschrieben.

Preparation and Behaviour of 1.5-Didehydrohygrine and N-Methyl-1.6-didehydroisopelletierine

A one step synthesis of the title compounds and their cyclisation to tropinone and pseudopelletierine is reported. A second synthesis of 1.5-didehydrohygrine (5) involving 1-Methyl- Δ^1 -pyrrolinium-5-carboxylic acid (19) is described.

Markierungsversuche zur Aufklärung der Biogenese bicyclischer Pyrrolidin- und Piperidinalkaloide erlauben zur Zeit noch keine endgültige Aussage über den von der Pflanze zur Bildung dieser Verbindungen eingeschlagenen Weg. So machen die Isolierung der 1-Methyl- Δ^1 -pyrrolinverbindung (1) aus Daturapflanzen¹⁾ nach Applikation von ¹⁴C-markiertem Ornithin und die in hoher Einbaurate erfolgende Inkorporierung von Hygrin (3) in Hyoscyamin²⁾ neben der an anderer Stelle³⁾ erwähnten Biosynthesekette einen Alternativweg zur Bildung der Tropanalkaloide wahrscheinlich. Hierbei könnte die durch N⁸-Methylierung, Decarboxylierung und oxydative Desaminierung aus Ornithin entstandene Pyrrolinverbindung 1 mit Acetoacetat zu 3 reagieren, dessen Dehydrierungsprodukt 1.5-Didehydro-hygrin (5) zu Tropinon (7) cyclisieren sollte. Die entsprechende Bildung des in Punicaarten vorkommenden Pseudopelletierins (8) aus Lysin über die Piperideiniumverbindung 2 und 1-Methyl-1.6-didehydro-isopelletierin (6) lassen neuere Untersuchungen^{4,5)} möglich erscheinen.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine einstufige Synthese der Dehydrobasen 5 und 6, über eine davon unabhängige mehrstufige Synthese von 5 sowie über das Verhalten der beiden Verbindungen in Pufferlösungen bei verschiedenen pH-Werten.

*) Neue Adresse: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim/Rh.

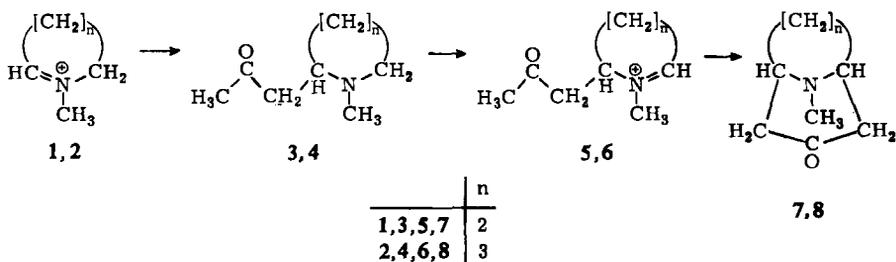
¹⁾ S. Mizusaki, T. Kisaki und E. Tamaki, *Plant Physiol.* **43**, 93 (1968).

²⁾ D. G. O'Donovan und M. F. Keogh, *J. chem. Soc. [London] C* **1969**, 223.

³⁾ K. Hasse, J. Hess und H. W. Hörnig, *Chem. Ber.* **104**, 2420 (1971).

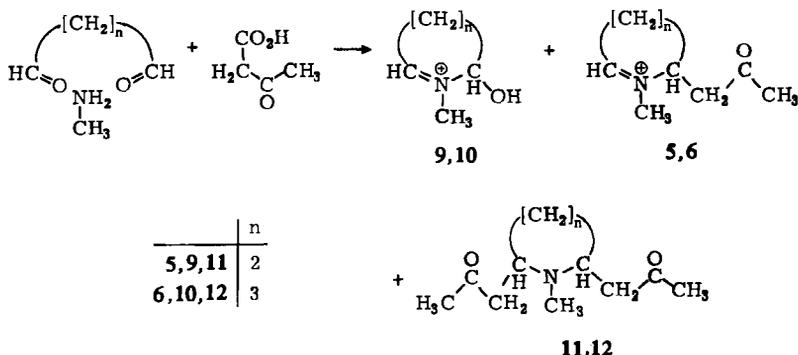
⁴⁾ R. N. Gupta und I. D. Spenser, *Phytochemistry* **8**, 1937 (1969).

⁵⁾ R. N. Gupta und I. D. Spenser, *Phytochemistry* **9**, 2329 (1970).



Einstufige Darstellung

5 bzw. **6** lassen sich durch Umsetzung von Succinaldehyd ($n = 2$) bzw. Glutaraldehyd ($n = 3$) mit Methylamin und Acetessigsäure in wäßrigen Pufferlösungen gewinnen.



Schon *Franck*⁶⁾ hatte bei entsprechenden Ansätzen mit Benzoylessigsäure das Auftreten der **6**-analogen Dehydrobase vermutet, ohne jedoch die Verbindung selbst isolieren zu können. Erst durch Anwendung der Ionenaustauschchromatographie gelingt es, die entstandenen Produkte voneinander abzutrennen und zu isolieren.

Neben **5** bzw. **6** werden die Imoniumverbindungen **9** bzw. **10** und die beidseits substituierten Basen **11** bzw. **12** gebildet. Um den Anteil an **11** bzw. **12** möglichst niedrig zu halten, wurde ein Molverhältnis von Dialdehyd, Methylamin und Acetessigsäure wie 2 : 2 : 1 gewählt. Ein zu großer Unterschuß an β -Ketosäure führt dagegen vorzugsweise zur Bildung von **9** bzw. **10**. Bei der Wahl des pH-Wertes im Reaktionsmedium wurde berücksichtigt, daß im pH-Bereich < 3 die Geschwindigkeit der Kondensationsreaktion sehr schnell abfällt⁷⁾, bei pH-Werten > 4 es jedoch bereits zu aldolartigen Oligomerisierungen von **5** bzw. **6** kommt. Als geeignet erwies sich ein pH-Wert von 3,5, wobei der Umsatz — gemessen an der Acetoacetatabnahme — innerhalb von 5 Stdn. nahezu vollständig ist. Die Auftrennung der Reaktionsprodukte erfolgte am Kationenaustauscher. Aus den dabei anfallenden salzsauren Lösungen ließen sich **5**, **6** und **10** als kristallisierte Aurate gewinnen, **11** wurde als Pikrat isoliert, **9** und **12** wegen der geringen Menge nur dünnschichtchromatographisch identifiziert.

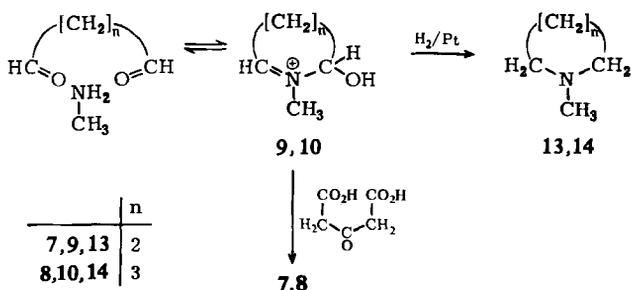
⁶⁾ *B. Franck*, Chem. Ber. **92**, 1001 (1959).

⁷⁾ *C. Schöpf* und *G. Lehmann*, Liebigs Ann. Chem. **518**, 1 (1935).

Die Aurate von **5** und **6** zeigen im IR-Spektrum die erwarteten $C=N^{\oplus}$ -Banden bei 1682 bzw. 1686/cm, was mit den bei 1682 bzw. 1697/cm liegenden Banden der Stammverbindungen **1** und **2** gut übereinstimmt. Die Acetylseitengruppe absorbiert bei 1701 bzw. 1713/cm. Am Kationenaustauscher lassen sich **5** und **6** aus den Auraten wieder in die salzsauren Lösungen überführen.

Durch Umsetzung von Succin- bzw. Glutardialdehyd mit Methylamin gelang es, **9** bzw. **10** in besserer Ausbeute zu erhalten. Neben der Elementaranalyse dienen die IR-Spektren der Aurate von **9** und **10** als Beweis für die angeführte Struktur. Jeweils bei 1687/cm liegen die $C=N^{\oplus}$ -Banden, während die bei 3465 bzw. 3480/cm den OH-Gruppen zugeschrieben werden.

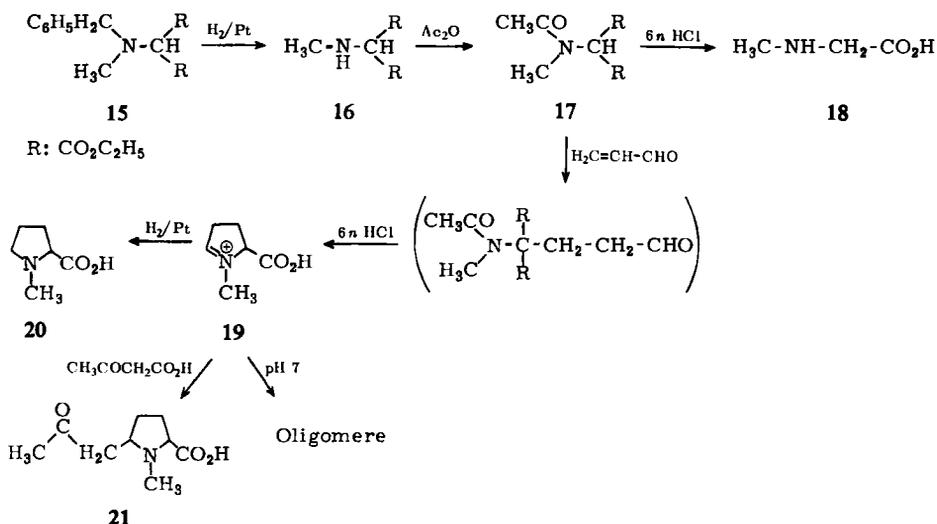
Bei der katalytischen Hydrierung entstehen unter Aufnahme von 2 Mol H_2 die gesättigten Verbindungen **13** bzw. **14**. Da **9** und **10** auch bei den von Schöpf⁷⁾ durchgeführten einstufigen Synthesen von Tropinon (**7**) und Pseudopelletierin (**8**) als reaktive Zwischenprodukte auftreten sollten, wurde versucht, die beiden Bicyclen durch Umsetzung von **9** und **10** mit Acetondicarbonsäure zu erhalten, was in befriedigenden Ausbeuten gelang.



Durch Wasserabspaltung könnte **9** in 1-Methyl-pyrrol übergehen. Tatsächlich zeigt die Verbindung in stärker saurer Lösung eine ähnliche Unbeständigkeit wie 1-Methyl-pyrrol, wobei jeweils rotbraun gefärbte Produkte auftreten. **10** dagegen ist unter diesen Bedingungen relativ stabil. Im pH-Bereich > 3 tritt bei **9** sehr schnell ein Zerfall in die Ausgangskomponenten ein, während **10** lediglich um pH 5 dieselbe Zerfallstendenz in größerem Maße aufweist, im Neutralen und stärker Alkalischen jedoch zum Teil oligomerisiert, wobei die Beständigkeit des chromatographisch stets noch nachweisbaren Monomeren mit steigendem pH-Wert wieder zunimmt. Voraussetzung für die Oligomerisierung ist wohl die größere Ringbildungstendenz von **10**, während für die Fünfringverbindung durch den schnell eintretenden Zerfall — innerhalb von 30 Min. ist **9** ab pH 3 chromatographisch nicht mehr nachweisbar — keine Möglichkeit zur Oligomerisierung zu bestehen scheint.

Mehrstufige Synthese von **5**

Entsprechend der früher³⁾ mitgeteilten Darstellung von 1.5-Didehydro-norhygrin gelingt es, **5** auch durch oxydative Decarboxylierung der Acetylverbindung **21** zu erhalten. Die zur Darstellung von **21** als Vorstufe benötigte 1-Methyl- Δ^1 -pyrrolinium-carbonsäure-(5) (**19**) ist aus dem Malonester **15** auf folgendem Weg zugänglich:



Die schon von *Hardegger*⁸⁾ versuchte Abspaltung des Benzylrestes aus **15** gelingt mit Platin in essigsaurer Lösung. Der in guter Ausbeute anfallende Methylaminomalonester **16** zersetzt sich im Laufe einiger Wochen unter Abscheidung von Kristallen. Beständiger ist die acetylierte Verbindung **17**, die durch $6n$ HCl glatt zu Sarkosin (**18**) verseift werden kann. Durch Michael-Addition von **17** an Acrolein und nachfolgende Verseifung entsteht zunächst der *N*-Methyl-glutaminsäure-semialdehyd, der spontan zu **19** cyclisiert.

Ebenso wie die isomere 1-Methyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(2)⁹⁾ ließ sich auch **19** nicht als kristallines Hydrochlorid fassen. Aus der nach der Reinigung am Kationenaustauscher anfallenden salzsauren Lösung können als Derivate das gut kristallisierende Aurat und das HgCl_2 -Addukt isoliert werden. Bei der Hydrierung wird Hygrinsäure (**20**) gebildet. Das Hydrierprodukt der offenkettigen Form von **19**, *N*-Methyl-5-hydroxy-norvalin, konnte dagegen nicht beobachtet werden.

Bei der Untersuchung in Pufferlösungen zeigte sich, daß **19** im stärker sauren und alkalischen Bereich relativ stabil ist, im pH-Bereich zwischen 7 und 11 sich dagegen innerhalb weniger Stunden weitgehend in zwei Verbindungen mit im Papierchromatogramm niedrigeren Wanderungsgeschwindigkeiten umwandelt. In Analogie zum Verhalten des Grundkörpers **1**¹⁰⁾ ist die Bildung eines Dimeren und Trimeren anzunehmen.

Zur präparativen Darstellung des Dimeren wurde eine konzentrierte Lösung von **19** für kurze Zeit auf pH 8 gebracht und am Kationenaustauscher fraktioniert. Hierbei verläßt zunächst nicht umgesetztes Monomeres die Säule. Eine weitere Verbindung wird erst wesentlich später eluiert, was auf eine höhere positive Gesamtladung im Molekül schließen läßt, wie für das Dimere zu erwarten.

8) *E. Hardegger* und *H. Corrodi*, *Helv. chim. Acta* **39**, 980 (1956).

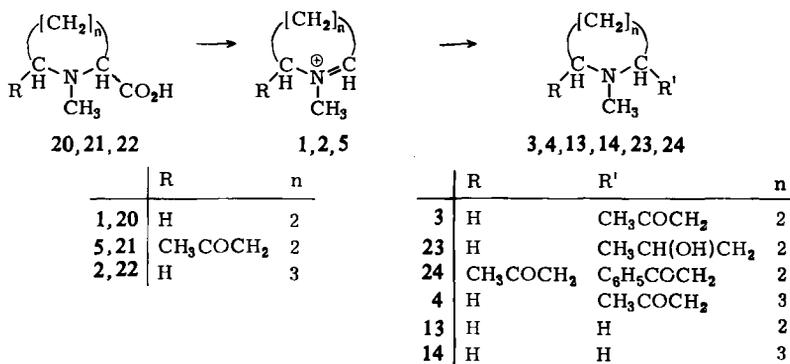
9) *K. H. Büchel* und *F. Korte*, *Chem. Ber.* **95**, 2453 (1962).

10) *N. J. Leonard* und *A. G. Cook*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5627 (1959).

Puffert man die so erhaltene salzsaure Lösung des vermutlichen Dimeren ab, so findet man nach einigen Stunden neben einer geringen Menge des Monomeren eine im Chromatogramm langsamer als das Dimere laufende Verbindung, bei der es sich um das Trimere von **19** handeln dürfte. Seine Bildung läßt sich durch die Annahme erklären, daß ein Teil der Dimerenmoleküle zunächst zerfällt und dabei frei werdende Monomere sich in einem zweiten Schritt an noch in der Lösung vorhandene Dimere anlagern.

Die Darstellung der Acetylverbindung **21** erfolgt durch langsames Zuließenlassen der konzentrierten salzsauren Lösung von **19** zu einem Überschuß an Acetessigsäure, wobei der pH-Wert mit verdünnter Lauge um pH 7 gehalten wird. Nach der Aufarbeitung fällt **21** als Hydrochlorid an. Bei der Einwirkung von Jod/Kaliumjodid auf eine alkalische Lösung von **21** tritt die für die Acetylgruppe charakteristische Bildung von Jodoform ein, das in rund 50% Ausbeute isoliert wird.

Die von *v. Tamelen*¹¹⁾ beschriebene Umsetzung der 1-Methyl-pipecolinsäure (**22**) mit Hypochlorit zum Dimeren des 1-Methyl- Δ^2 -piperideins sollte bei Variation der Aufarbeitungsbedingungen aus den cyclischen Aminocarbonsäuren **20**, **21** und **22** die in saurem Medium weitgehend stabilen Imoniumverbindungen **1**, **2** und **5** liefern.



Tatsächlich werden **1** und **2** in über 50proz. Ausbeute gebildet, während die Umsetzung zu **5** praktisch quantitativ erfolgt. Aus den anfallenden salzsauren Lösungen waren keine kristallinen Hydrochloride erhältlich. Die gut kristallisierenden Aurate zeigen im IR-Spektrum die Bande der C=N[⊕]-Doppelbindung im Bereich von 1680 bis 1700/cm, was mit den entsprechenden Banden der von *Leonard* beschriebenen alkylsubstituierten Pyrrolinium⁻¹²⁾ und Piperideinium-perchlorate¹³⁾ gut übereinstimmt, die zwischen 1670 und 1700/cm absorbieren. Das IR-Spektrum des auf diesem Weg gewonnenen Aurats von **5** stimmt in allen Details mit dem durch die Einstufenreaktion erhaltenen 5-Aurat überein. Bei der Hydrierung gehen **1** und **2** in die gesättigten Verbindungen **13** und **14** über, aus **5** wird Hygrolin (**23**), charakterisiert durch sein Aurat, erhalten.

¹¹⁾ E. E. *v. Tamelen*, V. B. *Haarstad* und R. L. *Orvis*, *Tetrahedron* [London] **24**, 687 (1968).

¹²⁾ N. J. *Leonard* und V. W. *Gash*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2781 (1954).

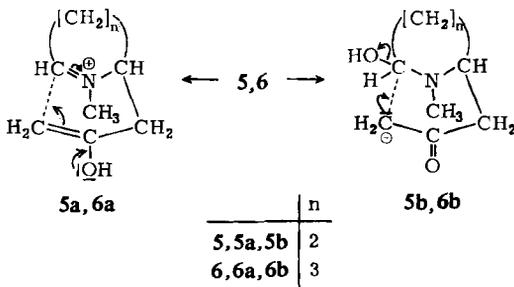
¹³⁾ N. J. *Leonard* und F. P. *Hauck*, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 5279 (1957).

Zur weiteren Charakterisierung der Dehydrobasen **1**, **2** und **5** kann die Umsetzung mit β -Ketosäuren herangezogen werden. Die Entstehung von Hygrin (**3**) und *N*-Methyl-isopelletierin (**4**) durch Reaktion von **1** und **2** mit Acetessigsäure scheint auch *in vivo* für die Bildung dieser Alkaloide verantwortlich zu sein. Bei der Einwirkung von Benzoylessigsäure auf **5** wird das unsymmetrisch bisubstituierte Pyrrolidin **24** erhalten, dessen unterschiedliche Seitengruppen sich im IR-Spektrum durch zwei scharfe Banden der Carbonylgruppen bei 1683 und 1718/cm nachweisen lassen.

Verhalten von **5** und **6** in Pufferlösungen

In Anlehnung an die Cyclisierungsversuche von 1.5-Didehydro-norhygrin und 1.6-Didehydro-isopelletierin³⁾ wurde das Verhalten von **5** und **6** in verdünnten Pufferlösungen in Abhängigkeit vom pH-Wert und der Reaktionszeit untersucht. Hierbei läßt sich im Dünnschichtchromatogramm die mit steigendem pH-Wert zunehmende Unbeständigkeit von **5** und **6** gut beobachten. Während beide Verbindungen im sauren Bereich bis etwa pH 3 für mehrere Tage beständig sind, beginnt danach durch intermolekulare Additionsreaktionen die Bildung von Oligomeren, wobei ab pH 8 die Monomeren nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar sind. Der Grund für die relative Beständigkeit der cyclischen Schiffbasen im pH-Bereich unter 3 liegt in der Ausbildung einer stabilisierenden Imonium-Carbenium-Struktur¹⁴⁾, die zu keinen aldolartigen Selbstadditionen mehr fähig ist. Ab pH 4 lassen sich nach 24 Stunden neben den durch intermolekulare Aldim-Addition entstandenen Oligomeren auch die durch eine intramolekulare Reaktion gebildeten Bicyclen **7** und **8** nachweisen, deren Anteil mit steigendem pH-Wert zunimmt. In präparativen Ansätzen gelang es, beide Verbindungen als Pikrate zu fassen, wobei **7** in etwa der doppelten Ausbeute anfällt wie **8**.

Die über einen weiten pH-Bereich erfolgende Ringschlußreaktion von **5** und **6** läßt auf zumindest zwei unterschiedliche Cyclisierungsmechanismen schließen. Nimmt man für den Neutralbereich den Ablauf über das Enol der Acetyl-Seitenkette an, so kann die Cyclisierung im Sinne einer normalen, sauer katalysierten Mannich-Reaktion¹⁵⁾ ablaufen (**5a**, **6a**).



Im stärker basischen Bereich dagegen sollte die Cyclisierung nicht mehr über die Imonium-Carbenium-Form **5a**, **6a** erfolgen, da Imoniumverbindungen unter diesen

¹⁴⁾ K. Bláha und O. Červinka, *Advances heterocycl. Chem.* **6**, 217 (1966).

¹⁵⁾ T. F. Cummings und J. R. Shelton, *J. org. Chemistry* **25**, 419 (1960).

Bedingungen Hydroxylionen addieren und als Carbinolamine (Pseudobasen) vorliegen¹⁶⁾. Die Acetyl-Seitenkette dagegen dürfte unter Proton-Abstraktion teilweise in das mesomere Enolat-Carbeniat-Ion übergegangen sein. Aus dieser Struktur heraus kann der Ringschluß im Sinne einer Substitutionsreaktion erfolgen, wobei das stärker nucleophile Carbeniat-Ion der Seitenkette die Hydroxylgruppe der Pseudobase verdrängt.

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann die Bildung der natürlich vorkommenden bicyclischen Pyrrolidin- und Piperidinalkaloide aus Hygrin bzw. *N*-Methyl-isopelletierin vom chemischen Standpunkt aus für realisierbar betrachtet werden. Inwiefern auch ein Biosyntheseweg mit dem Ringschluß vor der *N*-Methylierung beim Aufbau dieser Alkaloide eine Rolle spielt, läßt sich anhand der vorliegenden Versuche nicht eindeutig entscheiden, doch könnte die geringere Cyclisierungstendenz³⁾ der Norverbindungen von **5** und **6** ein Hinweis dafür sein, daß einer solchen Reaktionsfolge weniger Bedeutung zukommt.

Ungeklärt bleibt weiterhin die Frage nach der Bildung der Dehydrobasen **5** und **6**. Ob es sich dabei um eine enzymatisch katalysierte Dehydrierung von Hygrin bzw. *N*-Methyl-isopelletierin, eventuell mit Hilfe von pyridinnucleotid-abhängigen Dehydrogenasen handelt, läßt sich wohl nur anhand von Enzymmaterial aus den betreffenden Pflanzenarten entscheiden. Versuche, Hygrin mit Extrakten aus *Datura stramonium* zu **5** zu dehydrieren, zeigten jedoch in dieser Hinsicht keinen Erfolg¹⁷⁾.

Wir danken der *Stiftung Volkswagenwerk* für die Gewährung eines Stipendiums. Frau C. Weyer und Fräulein D. Nowotny danken wir für ihre fleißige Mithilfe.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. IR-Spektren wurden mit dem PE 421 der Firma Perkin-Elmer und mit einem Leitz-IR-Spektrographen Mod. 3 (zu Vergleichszwecken) aufgenommen. Hydrierungen bei Normaldruck mit PtO₂ in 0.1 *n* HCl wurden mit einer Mikrohydrierapparatur der Firma Bender & Hobein ausgeführt. Die pH-Werte wurden mit dem pH-Meter E 396 der Firma Methrom (Herisau) bestimmt. Präparative Trennungen erfolgten an Ionenaustauschersäulen mit Dowex 50 W X 4/H⁺ (200 bis 400 mesh) bei 6°. Dünnschichtchromatogramme wurden an Kieselgel G mit *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (4 : 4 : 2) entwickelt und — wenn nicht anders vermerkt — durch Besprühen mit Jodplateatlösung sichtbar gemacht. Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer i. Vak. bei max. 35° Badtemp. abgezogen. Niederschläge wurden bei 3° i. Vak. mit P₂O₅/KOH über Nacht getrocknet.

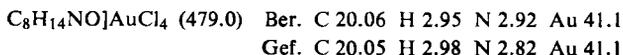
1-Methyl-5-acetyl-Δ¹-pyrroliniumverbindung (1.5-Didehydro-hygrin, 5): 801 mg (5 mmol) *2.5-Diäthoxy-tetrahydrofuran* werden mit 4 ccm 0.6 *n* HCl bis kurz vor das Sieden erhitzt. Die so gewonnene Lösung des *Succindialdehyds* wird zu einer Lösung von 338 mg (5 mmol) *Methylamin-hydrochlorid* und 240 mg Citronensäure in 200 ccm Wasser gegeben. Mit verd. Natronlauge wird pH 3.5 eingestellt und der Ansatz für 1½ Stdn. bei Raumtemp. belassen. Danach fügt man innerhalb von 4 Stdn. eine auf pH 3.5 gebrachte Lösung von 2.5 mmol *Acetessigsäure* (hergestellt aus 325 mg Acetessigesteigerer und 2.7 ccm 1 *n* NaOH durch Stehenlassen über Nacht) in 50 ccm Wasser dazu und rührt unter Konstanthalten des pH-Werts noch 2 Stdn. weiter. Die Auftrennung der Reaktionsprodukte erfolgt nach dem Ansäuern

¹⁶⁾ D. Beke, *Advances heterocycl. Chem.* **1**, 167 (1963).

¹⁷⁾ V. Bühler, persönl. Mitteil.

und Einengen der Lösung durch Gradientenelution (1/1 n HCl—1/1 2n HCl; Säule 2.5 × 55 cm). Hierbei wird zunächst das nur dünn-schichtchromatographisch (R_F 0.41) nachgewiesene **9** eluiert, gefolgt von **5** (R_F 0.27), das teilweise mit dem Disubstitutionsprodukt **11** (R_F 0.38) überlappt.

Aurat von 5: Zur Reindarstellung werden die **5**-haltigen Fraktionen vereinigt und nach dem Einengen mit 50proz. wäbr. *Tetrachlorogoldsäurelösung* versetzt. Der kristalline Niederschlag beträgt nach dem Trocknen 286 mg (24%). Nach dem Umkristallisieren aus 2n HCl erhält man gelbe Blättchen vom Schmp. 77.5—78°.



IR (KBr): 1682 ($\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}$), 1701/cm ($\text{C}=\text{O}$).

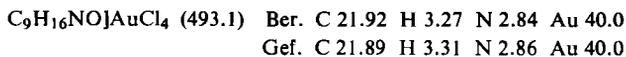
Durch Ionenaustausch läßt sich **5** aus dem Aurat wieder in die salzsaure Lösung überführen. Hierzu werden 100 mg Aurat unter Erwärmen in 10 ccm 0.1n HCl gelöst und auf eine kleine Ionenaustauschersäule (1 × 6 cm) gegeben. Die Base wird nach dem Nachwaschen mit 100 ccm 0.1n HCl durch 2n HCl eluiert.

1-Methyl-2.5-diacetylpyrrolidin (11): Das bei der Darstellung von **5** mit anfallende **11** kann nach der Trennung am Ionenaustauscher aus dem eingeeengten salzsauren Eluat durch Alkalisieren und erschöpfende Ätherextraktion als *Pikrat* in einer Ausbeute von 132 mg erhalten werden. Nach Umkristallisation aus Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 170—171° (Zers.), (Lit.⁷⁾: 176—177°. Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

1-Methyl-6-acetyl- Δ^1 -piperideiniumverbindung (1-Methyl-1.6-didehydro-isopelletierin, 6): Entsprechend der Vorschrift für die einstufige Darstellung von **5** wird 1.00 g (5 mMol) 50proz. *Glutardialdehydlösung* mit 5 mMol *Methylamin-hydrochlorid* und 2.5 mMol *Acetessigsäure* bei pH 3.5 umgesetzt. Die Reaktionsprodukte werden am Ionenaustauscher (2.5 × 40 cm) mit 2n HCl aufgetrennt. Hierbei wird zunächst **10** (R_F 0.40) eluiert, gefolgt von **6** (R_F 0.32) und dem nur dünn-schichtchromatographisch nachgewiesenen Disubstitutionsprodukt **12** (R_F 0.42), das beim Übertüpfeln mit authent. Material⁶⁾ nicht auftritt. Die **6**-haltigen Fraktionen werden vereinigt, auf ein geringes Vol. eingeeengt und mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllt. In dieser Form ist die Verbindung bei 3° für einige Zeit beständig.

Hydrierung: Die Hydrierung der salzsauren Lösung zeigt für **6** eine Ausb. von 24% (bez. auf die eingesetzte Acetessigsäure) an.

Aurat von 6: Das aus 2 ccm der salzsauren Lösung als dünne Blättchen ausfällbare *Aurat* schmilzt bei 104—105.5°. Ausb. 41 mg (69%).



IR (KBr): 1686 ($\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}$), 1713/cm ($\text{C}=\text{O}$).

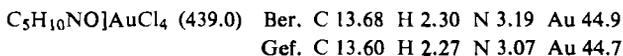
6-Hydroxy-1-methyl- Δ^1 -piperideiniumaurat (10): Das bei der Darstellung von **6** mitentstandene **10** kann nach der Abtrennung am Ionenaustauscher aus dem auf 1 ccm eingeeengten Eluat mit *Tetrachlorogoldsäure* als *Aurat* gefällt werden. Ausb. 31 mg, Schmp. 95—97°.

IR (KBr): 1687 ($\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}$), 3485/cm (OH).

5-Hydroxy-1-methyl- Δ^1 -pyrroliniumverbindung (9): Zu einer Lösung von 675 mg (10 mMol) *Methylamin-hydrochlorid* und 278 mg Citronensäure in 140 ccm Wasser wird eine 10 mMol enthaltende salzsaure Lösung von *Succindialdehyd* (Darst. wie bei **5**) gegeben, der Ansatz auf pH 3.5 gebracht und für 4 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach dem Ansäuern auf pH 2

wird die auf 30 ccm eingeeengte Lösung am Ionenaustauscher (2.5 × 35 cm) mit 2*n* HCl fraktioniert. Die substanzhaltigen Fraktionen werden nach dem Einengen mit Wasser auf 10 ccm aufgefüllt und eingefroren. In dieser Form ist **9** für kürzere Zeit beständig.

Aurat von 9: Aus der salzsauren Lösung läßt sich das *Aurat* in ca. 20proz. Ausb. erhalten. Nach Umkristallisation aus 4*n* HCl gelbe Nadeln vom Schmp. 129–131° (Zers.).



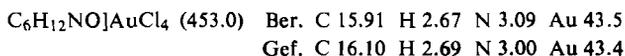
IR (Nujol): 1687 (C=N[⊕]), 3465/cm (OH).

Hydrierung zu 1-Methyl-pyrrolidin (13): Die Hydrierung zeigt eine Ausbeute von 29% für die Bildung von **9** an. Das Hydrierungsprodukt kann als *Aurat* isoliert werden. Gelbe Blättchen vom Schmp. 217–218° (Zers.), (Lit.¹⁸): 218°. Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

Umsetzung von 9 zu Tropinon (7): Zu einer Lösung von 192 mg Citronensäure und 1.461 g (10 mMol) *Acetondicarbonsäure* in 100 ccm Wasser werden 1.2 mMol der salzsauren Lösung von **9** innerhalb von 10 Min. zugefügt. Nach Einstellen von pH 5 wird der Ansatz für 3 Tage bei Raumtemp. im Dunkeln belassen, danach mit Salzsäure auf pH 2 gebracht, für 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad gehalten, eingeeengt und nach dem Alkalisieren mit Äther extrahiert. Der getrocknete Ätherauszug wird über 1 ccm 4*n* HCl abgezogen und aus dem Rückstand das *Aurat* gefällt. Nach Umkristallisation aus 4*n* HCl fällt in einer Ausb. von 114 mg (20%) *Tropinon-aurat* vom Schmp. 158–159° (Zers.), (Lit.¹⁹): 163° an. Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

6-Hydroxy-1-methyl-Δ¹-piperideiniumverbindung (10): Die Darstellung erfolgt, wie bei **9** beschrieben, durch einstündige Reaktion von 10 mMol *Glutardialdehyd* mit 10 mMol *Methylaminhydrochlorid* und Reinigen am Ionenaustauscher.

Aurat von 10: Aus der salzsauren Lösung läßt sich das *Aurat* in ca. 50proz. Ausb. in feinen Nadeln vom Schmp. 97–99° erhalten.



IR (Nujol): 1687 (C=N[⊕]), 3480/cm (OH).

Hydrierung zu 1-Methyl-piperidin (14): Die Wasserstoffaufnahme entspricht einer Ausb. von 19% für die Bildung von **10**. Das Hydrierprodukt wird als *Aurat* vom Schmp. 197–199° (Zers.), (Lit.²⁰): 201° isoliert. Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

Umsetzung von 10 zu Pseudopelletierin (8): Entsprechend den Angaben über die Bildung von Tropinon aus **9** erfolgt die Reaktion von **10** mit *Acetondicarbonsäure*. Nach der Ätherextraktion läßt sich **8** durch Zugabe von ätherischer Pikrinsäurelösung in 75proz. Ausb. als *Pikrat* isolieren, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser bei 250–252° (Zers.) schmilzt (Lit.²¹): 252–253°). Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

Verhalten von 9 und 10 in Pufferlösungen: Zu je 5 ccm 0.02 *m* Na₂HPO₄-Lösung werden 30 μMol der salzsauren Lösung von **9** bzw. **10** gegeben und mit verd. Salzsäure bzw. Natron-

¹⁸) C. Liebermann und G. Cybulski, Ber. dtsh. chem. Ges. **28**, 578 (1895).

¹⁹) G. Ciamician und P. Silber, Ber. dtsh. chem. Ges. **29**, 491 (1896).

²⁰) F. Haase und R. Wolfenstein, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3234 (1904).

²¹) K. Hess, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 1005 (1919).

lauge die pH-Werte 1, 3, 5, 7, 9, 11 und 13 eingestellt. Nach $\frac{1}{2}$ bzw. 3 Stdn. bei Raumtemp. wird die Hälfte jedes Ansatzes angesäuert und nach dem Einengen dünn-schichtchromatographisch untersucht (Laufmittel: *n*-Butanol : Eisessig : 1 *n* HCl = 4:4:2).

Präparative Zersetzung von 9 und 10 bei pH 5: Je 1 mMol **9** bzw. **10** werden in 50 ccm 0.01 *m* Phosphatpuffer vom pH 5 für 1 Stde. bei Raumtemp. belassen. Nach dem Ansäuern wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit absol. Äthanol extrahiert und der Extrakt nach dem Abziehen des Äthanol über verd. Salzsäure am Ionenaustauscher (1 × 15 cm) mit 1.5 *n* HCl fraktioniert. Aus dem eingengten Eluat läßt sich *Methylamin* in geringer Ausbeute als Hexachloroplatinat vom Schmp. 228–230° (Zers.) isolieren.

[*Methyl-benzyl-amino*]-malonsäure-diäthylester (**15**): Entsprechend der Vorschrift zur Darstellung des Dimethylesters²²⁾ lassen sich aus 95.6 g (0.4 Mol) *Brommalonsäure-diäthylester* und 96.8 g (0.8 Mol) *Methylbenzylamin* in 160 ccm absol. Äthanol 65.8 g (50%) **15** vom Sdp._{0.3} 132–135° (Lit.⁸⁾: Sdp._{0.2} 130–132°) und n_D^{20} 1.4902 gewinnen.

IR (Film): 697, 740 (Aromat), 1736, 1759/cm (CO₂R).

Methylamino-malonsäure-diäthylester (**16**): Nach der Vorhydrierung von 1 g Platin(IV)-oxid in 25 ccm Eisessig wird die Lösung von 50 g (0.18 Mol) **15** in 50 ccm Eisessig bis zur Aufnahme der berechneten *Wasserstoffmenge* bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach dem Abziehen des Eisessigs wird i. Vak. fraktioniert, wobei **16** als farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.3} 56–58° in einer Ausb. von 21.5 g (64%) übergeht; n_D^{20} 1.4281.

C₈H₁₅NO₄ (189.2) Ber. C 50.78 H 7.99 N 7.40 Gef. C 50.70 H 8.06 N 7.69

IR (Film): keine Aromatenbanden; 1736, 1753 (CO₂R), 3356/cm (NH).

[*Methyl-acetyl-amino*]-malonsäure-diäthylester (**17**): Zu 22.6 g (0.12 Mol) **16** in 35 ccm Eisessig werden unter Rühren 35 ccm *Acetanhydrid* gegeben. Der Ansatz wird für 1 Stde. bei 50° belassen. Nach Abzug des Lösungsmittels destillieren 18.2 g (79%) farbloses Öl mit Sdp._{0.2} 108–110°; n_D^{25} 1.4473.

C₁₀H₁₇NO₅ (231.3) Ber. C 51.94 H 7.41 N 6.06 Gef. C 52.00 H 7.45 N 6.30

IR (Film): 1668 (Amid), 1742, 1757/cm (CO₂R).

Verseifung zu Sarkosin (**18**): Zu 50 ccm siedender 6 *n* HCl werden 1.2 g (5 mMol) **17** getropft. Der Ansatz wird für 20 Min. am Sieden gehalten und nach dem Abziehen der Salzsäure der Rückstand aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausb. 465 mg (74%) **18**-Hydrochlorid, Schmp. 170.5–171°. Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

1-Methyl-Δ¹-pyrrolinium-carbonsäure-(5) (**19**): Zu 20 ccm absol. Äthanol werden nach Lösen von 60 mg *Natrium* 11.55 g (50 mMol) **17** zugefügt und danach 3.36 g (60 mMol) frisch destilliertes *Acrolein* unter Rühren so zugetropft, daß die Temp. der Reaktionsmischung 35° nicht überschreitet. Anschließend wird noch 3 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Ohne weitere Reinigung wird die nach dem Einengen verbleibende viskose Lösung in 160 ccm siedende 6 *n* HCl eingetroppt, insgesamt 18 Min. am Sieden gehalten und zum Abstoppen in 300 ccm eiskaltes Wasser gegossen. Zur Abtrennung der gefärbten Anteile wird der Ansatz nach Passieren einer Schicht Ionenaustauscher (5 × 1.5 cm) eingengt und an einer größeren Säule (3.5 × 35 cm) mit 2 *n* HCl fraktioniert, wobei zunächst Sarkosin eluiert wird, gefolgt von der mit Ninhydrin gelb anfärbbaren Verbindung **19** (*R_F* 0.30), die sich in Form ihrer salzsauren Lösung für einige Wochen bei 3° unzersetzt aufbewahren läßt. Die Gehaltsbestimmung durch Hydrierung (s. u.) zeigt eine Ausb. von 22.3 mMol (45%) an.

²²⁾ F. C. Uhle und L. S. Harris, J. Amer. chem. Soc. **78**, 381 (1956).

Aurat von 19: Das aus konz. salzsauren Lösungen von **19** in rund 80proz. Ausb. erhältliche *Aurat* liefert nach Umkristallisation aus 2 *n* HCl gelbe Blättchen vom Schmp. 133–135° (Zers.).

$C_6H_{10}NO_2]AuCl_4$ (467.0) Ber. C 15.43 H 2.16 N 3.00 Au 42.2
Gef. C 15.45 H 2.16 N 3.23 Au 42.3

IR (KBr): 1668 ($C=N$), 1722/cm (CO_2H).

Wie bei **5** beschrieben, läßt sich **19** durch Ionenaustausch aus dem *Aurat* als salzsaure Lösung zurückgewinnen.

HgCl₂-Addukt von 19: Die Zugabe einer konz. salzsauren Lösung von **19** zur acetatgepufferten gesättigten Lösung von $HgCl_2$ liefert nach dem Erwärmen auf 70° einen mikrokristallinen Niederschlag. Zers. ab 160° ohne Schmelze.

$C_6H_9NO_2 \cdot 2HgCl_2$ (670.2) Ber. C 10.75 H 1.35 N 2.09 Gef. C 10.37 H 1.19 N 1.96
IR (KBr): 1390, 1605/cm (CO_2^-).

Hydrierung zu Hygrinsäure (20): Die Hydrierung des salzsauren Eluats von **19** zeigt einen Gesamtgehalt von 22.3 mMol und damit eine Ausb. von 45%, bez. auf den eingesetzten Malonester **17** an. Nach Aufarbeitung des Hydrieransatzes werden farblose Kristalle vom Schmp. 181–182° (Propanol/Äther) erhalten (Lit.⁹): 183–185°).

Oligomerisierung von 19: Eine 0.5 mMol enthaltende salzsaure Lösung von **19** wird mit 0.3 ccm 1 *m* Na_2HPO_4 -Lösung versetzt, der pH-Wert mit verd. Natronlauge auf 8 eingestellt und der mit Wasser auf 5 ccm gebrachte Ansatz für 30 Min. bei Raumtemp. belassen. Nach dem Ansäuern wird die Lösung am Ionenaustauscher (1.5 × 20 cm; Gradient aus 150 ccm *n* HCl–150 ccm 4 *n* HCl) fraktioniert, wobei zunächst nicht umgesetztes **19** (R_F 0.62) eluiert wird, gefolgt vom Dimeren mit R_F 0.40²³).

Beläßt man eine mit Phosphat abgepufferte und mit verd. Natronlauge auf pH 8 gebrachte konzentrierte Lösung des Dimeren für einige Stdn. bei Raumtemp., so kann nach dem Ansäuern neben neu entstandenem Monomerem das Trimere (R_F 0.22) chromatographisch²³ nachgewiesen werden.

J-Methyl-2-acetyl-pyrrolidin-carbonsäure-(5)-hydrochlorid (21·HCl): 1.95 g (15 mMol) *Acetessigester* werden mit 16 ccm 1 *n* NaOH durch Stehenlassen über Nacht verseift und mit Wasser auf 200 ccm aufgefüllt. Die Lösung wird auf pH 7 gebracht und unter Konstanthaltung des pH-Wertes innerhalb 1 Stde. mit 5 mMol der salzsauren Lösung von **19** versetzt. Nach weiteren 4 Stdn. bei Raumtemp. wird der Ansatz auf pH 2 gebracht. 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad belassen, zur Trockne eingengt und der Rückstand nach erneutem Einengen mit Wasser und Äthanol in der Wärme mit absol. Äthanol extrahiert. Der Alkoholauszug wird über verd. Salzsäure eingengt und die verbleibende Lösung am Ionenaustauscher (2 × 25 cm) mit 2 *n* HCl fraktioniert. Die substanzhaltigen Fraktionen (R_F 0.37; Jod als Nachweismittel) liefern nach dem Einengen, Aufnehmen in absol. Äthanol und der Zugabe von Äther bis zur bleibenden Trübung beim Anreiben 604 mg (55%) farblose Kristalle vom Schmp. 159–161° (Zers.); nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther Schmp. 168–170° (Zers.).

$C_9H_{16}NO_3]Cl$ (221.7) Ber. C 48.76 H 7.28 N 6.32 Gef. C 48.68 H 7.40 N 6.05

IR (KBr): 1719 ($C=O$), 1748/cm (CO_2H).

Jodoformprobe mit 21: 50 mg **21**-Hydrochlorid in 2.5 ccm verd. Natronlauge liefern nach Zugabe eines geringen Überschusses an *Jod/Kaliumjodidlösung* 41.4 mg (47%) *Jodoform* vom Schmp. 119°.

²³ Schleicher & Schüll 2043 b Mgl.; *n*-Butanol/Eisessig/0.2 *n* HCl (4:4:2); 0.4proz. Ninhydrin in *n*-Butanol.

l-Methyl- Δ^1 -pyrroliniumverbindung (**1**): 331 mg (2 mMol) *Hygrinsäure-hydrochlorid* ($20 \cdot \text{HCl}$) in 20 ccm Wasser werden innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. mit einer 3 mMol aktives Chlor enthaltenden *Hypochloritlösung* (Darstellung wie früher³⁾ beschrieben) versetzt und eine weitere halbe Stde. bei Raumtemp. belassen. Nach Rücktitration des Chlorüberschusses mit 0.1 *n* $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Indikator Jodstärkepapier) erfolgt die Reinigung am Ionenaustauscher ($2.5 \times 25 \text{ cm}$) mit 2 *n* HCl. Die 1-haltigen Fraktionen (R_F 0.28) werden auf 10 ccm eingeeengt.

Hydrierung von 1 zu l-Methyl-pyrrolidin (13): Die katalytische Hydrierung der salzsauren Lösung von **1** ergibt für die oxydative Decarboxylierung 56% Ausb. Das *Aurat des Hydrierprodukts* schmilzt bei 216–218° (Lit.¹⁸): 218°).

Aurat von 1: Die gelben Kristalle schmelzen nach Umkristallisieren aus 2 *n* HCl bei 156 bis 158° (Zers.).

$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}[\text{AuCl}_4$ (423.0) Ber. C 14.20 H 2.38 N 3.31 Gef. C 14.25 H 2.41 N 3.08
IR (KBr): 1682/cm ($\text{C}=\text{N}$).

Umsetzung von 1 zu Hygrin (3): Zu 2.5 mMol *Acetessigsäure* (Darstellung bei **21**) in 30 ccm 0.1 *m* Phosphatpuffer pH 7 werden unter Konstanthaltung des pH-Werts innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. 0.5 mMol der salzsauren 1-Lösung getropft. Nach 3 Tagen bei Raumtemp. wird der eingeeengte und mit K_2CO_3 versetzte Ansatz erschöpfend ausgeäthert, das entstandene *Hygrin* als *Pikrat* gefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 104 mg (56%) vom Schmp. 150 bis 151° (Lit.¹⁰): 149.5–151°. Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparat.

l-Methyl- Δ^1 -piperideiniumverbindung (**2**): Darstellung und Aufarbeitung erfolgen, wie bei **1** beschrieben. Die substanzhaltigen Fraktionen (R_F 0.25) werden auf 10 ccm eingeeengt. Die katalytische Hydrierung von **2** zeigt für die oxydative Decarboxylierung 67% Ausb. an. Das *Aurat des Hydrierprodukts* schmilzt bei 202° (Lit.²⁰): 201°).

Aurat von 2: Das aus der salzsauren Lösung anfallende *Aurat* schmilzt nach dem Umkristallisieren aus 4 *n* HCl bei 126–127° (Zers.).

$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}[\text{AuCl}_4$ (437.0) Ber. C 16.49 H 2.77 N 3.21 Au 45.1
Gef. C 16.19 H 2.69 N 3.07 Au 44.7

IR (KBr): 1697/cm ($\text{C}=\text{N}$).

Umsetzung von 2 zu N-Methyl-isopelletierin (4): Die Umsetzung erfolgt wie bei der Bildung von **3** beschrieben. Nach Umkristallisation aus Äthanol werden 130 mg (68%) **4-Pikrat** vom Schmp. 154–155° (Lit.²⁴): 155–156° erhalten.

l-Methyl-5-acetyl- Δ^1 -pyrroliniumverbindung (*l*,5-Didehydro-hygrin, **5**): Die Umsetzung von 1 mMol $21 \cdot \text{HCl}$ in 10 ccm Wasser mit einer 1.5 mMol aktives Chlor enthaltenden *Hypochloritlösung* erfolgt wie bei **1**. Die nach der Fraktionierung mit 2 *n* HCl am Ionenaustauscher ($2 \times 25 \text{ cm}$) anfallenden **5**-haltigen Fraktionen (R_F 0.27) werden auf 10 ccm konzentriert und bei 3° aufbewahrt.

Hydrierung von 5 zu Hygrolin (23): Die katalytische Hydrierung der salzsauren Lösung von **5** zeigt für die oxydative Decarboxylierung 90% Ausb. an. Das *Aurat des Hydrierprodukts* schmilzt nach dem Umkristallisieren aus 2 *n* HCl bei 75–76°. Das IR-Spektrum ist identisch mit dem einer durch Hydrieren von Hygrin gewonnenen *Hygrolin-aurat*-Probe.

Aurat von 5: Das zunächst ölig anfallende *Aurat* kristallisiert beim Aufbewahren in der Kälte durch und liefert nach dem Umkristallisieren aus 2 *n* HCl gelbe Kristalle vom Schmp. 77.5–78°. Keine Schmelzpunktdepression mit dem durch Einstufenreaktion gewonnenen **5-Aurat**, die IR-Spektren stimmen überein.

²⁴) J. Meisenheimer und E. Mahler, Liebigs Ann. Chem. **462**, 310 (1928).

1-Methyl-2-acetyl-5-phenacyl-pyrrolidin (24): Die Umsetzung von 0.4 mMol der salzsauren Lösung von **5** mit 2 mMol *Benzoylessigsäure* erfolgt wie bei der Bildung von **3**. Nach der Aufarbeitung und Fällung von **24** als *Pikrat* werden 60.5 mg (31 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 132.5–133.5° erhalten.

$C_{16}H_{22}NO_2[C_6H_5N_3O_7]$ (488.5) Ber. C 54.10 H 4.95 N 11.47 Gef. C 54.07 H 5.08 N 11.53
IR (KBr): 1683 (CO—C₆H₅), 1718/cm (CO—CH₃).

Untersuchung des Verhaltens von 5 und 6 bei verschiedenen pH-Werten: Die in 0.02 *m* Na₂HPO₄-Lösung je 5 μMol/ccm an Dehydrobase enthaltenden Ansätze werden mit verd. Natronlauge auf pH 3–12 (ΔpH = 1) gebracht und bei Raumtemp. belassen. Nach 1, 3 und 5 Tagen werden je 2.5 ccm entnommen, mit verd. Salzsäure angesäuert, zur Trockne eingengt, in 0.1 ccm Wasser aufgenommen und dünnschichtchromatographisch²⁵⁾ untersucht.

Präparative Cyclisierung von 5 und 6 zu Tropinon (7) und Pseudopelletierin (8): Entsprechend den obigen Angaben wurden **5** und **6** bei pH 7 und 12 in Ansätzen von je 100 ccm für 3 Tage (**5**) bzw. 6 Tage (**6**) bei Raumtemp. belassen. Die Aufarbeitung erfolgte durch Ätherextraktion der eingengten und mit K₂CO₃ alkalisierten Ansätze und Entwickeln der über 2 *n* HCl abgezogenen Ätherextrakte an 1 mm dicken Kieselgelschichten. Nach dem Auskratzen der betreffenden Zonen und Extrahieren mit 0.1 *n* HCl wurden die so erhaltenen Lösungen alkaliisiert und ausgeäthert. Durch Zugabe von ätherischer Pikrinsäurelösung ließ sich das *Pikrat* von **7** in 10proz. und das von **8** in 5proz. Ausb. fällen. Schmp. 215° (**7**; Lit.⁷⁾: 220°); 251° (**8**; Lit.²¹⁾: 252–253°). Identifiziert durch IR-Vergleich mit authent. Präparaten.

²⁵⁾ Jodplateat und Ninhydrin als Nachweisreagenzien.

[369/71]