

the cell constants being $a = 7.27 \text{ \AA}$, $b = 14.08 \text{ \AA}$, $c = 8.83 \text{ \AA}$. This structure is very closely related to that of $\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot \text{NH}_3 \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$.

Institut für anorganische,
analytische und physikalische Chemie
der Universität Bern

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. M. POWELL in L. MANDELKORN, «Non-Stoichiometric Compounds», Academic Press, New York & London 1964, pp. 438; R. S. DRAGO, J. T. KWON & R. D. ARCHER, J. Amer. chem. Soc. *80*, 2667 (1958).
- [2] B. M. CHADWICK & A. G. SHARPE, *Advances Inorg. Chemistry Radiochemistry* *8*, 83 (1966).
- [3] K. A. HOFMANN & F. HÖCHTLEN, *Chem. Ber.* *36*, 1149 (1903).
- [4] P. RÂY & H. SAHU, *J. Indian chem. Soc.* *23*, 161 (1946).
- [5] J. H. RAYNER & H. M. POWELL, *J. chem. Soc.* *1958*, 3412.
- [6] A. WEISS & R. FRANK, *Kolloid-Z.* *177*, 47 (1961).
- [7] J. F. KEGGIN & F. D. MILES, *Nature* *137*, 577 (1936).
- [8] A. LUDI & R. HÜGI, in Vorbereitung.

131. Über Pyrrolizidinchemie

8. Mitteilung [1]

Synthese von 1,7-Dioxypyrrolizidin¹⁾

von M. Viscontini und H. Bühler

(22. IV. 67)

Nachdem die geplante Synthese des 3-Hydroxyprolins durch elektrochemische Reduktion nicht die erwarteten Ausbeuten ergeben hatte [1], wandten wir uns einer direkten Synthese des 1,7-Dioxypyrrolizidins (I) zu. Als erste wichtige Zwischenstufe haben wir zunächst 1-Äthoxycarbonyl-3-oxopyrrolidin-4-carbonsäure-äthylester (II), dessen Synthese in der Literatur schon mehrfach beschrieben worden ist [2] [3] [4], nach [4] mit einigen Abänderungen hergestellt, die im experimentellen Teil beschrieben werden.

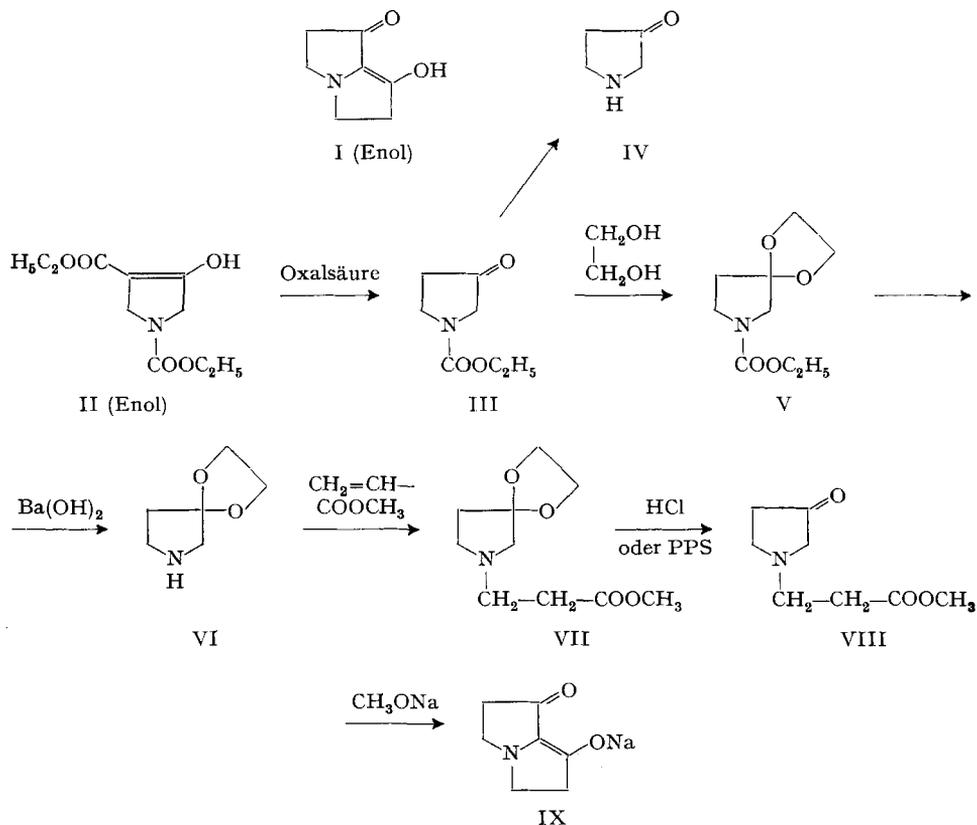
Für den nächsten Schritt der Synthese, die ebenfalls schon beschriebene [3] Decarboxylierung in 4-Stellung, haben wir anstelle von Salzsäure Oxalsäure verwendet, was bessere Ausbeuten und ein reineres 1-Äthoxycarbonyl-3-oxo-pyrrolidin (III) ergab.

Die Versuche, III verseifend zu 3-Oxopyrrolidin (IV) zu decarboxylieren, führten aber nur zu verharzten Produkten. Derselben Schwierigkeit waren RUZICKA & SPEIDEL [5] begegnet, als sie IV auf einem anderen Weg herstellen wollten. Anscheinend ist dieses sekundäre α -Oxoamin ebenso reaktionsfähig wie die aliphatischen Homologe, denn die N-substituierten 3-Oxopyrrolidine sind stabiler [6].

Die durch die Unbeständigkeit von 3-Oxopyrrolidin (IV) hervorgerufenen Schwierigkeiten konnten jedoch durch Ketalisierung der Oxogruppe von III mit Äthylen-

¹⁾ Teil der Dissertation von Herrn H. BÜHLER, Universität Zürich, 1966.

glykol behoben werden. Im Ketal V liess sich die Äthoxycarbonyl-Gruppe leicht mit Bariumhydroxid verseifen und decarboxylieren, wobei das 3-Oxopyrrolidin-ketal VI sehr rein erhalten wurde. Letzteres ist sehr reaktiv und stellt das Schlüsselprodukt der Synthese von 1,7-Dioxopyrrolidin (I) dar. Die Anlagerung von Acrylsäure-methylester an VI vollzieht sich in wenigen Minuten unter Bildung von 3-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonyl-(7)]-propionsäure-methylester (VII). Diese Verbindung musste nun wieder deketalisiert werden. Diese Ketale werden im allgemeinen durch Säuren leicht hydrolysiert: dies ist jedoch bei VII nicht der Fall; erst durch langes Kochen mit 1N HCl z. B. konnte die Ketogruppe freigelegt werden. Am besten erfolgte die Ketspaltung mit Polyphosphorsäure (PPS) bei 80° unter glatter Bildung von VIII. Dessen Ringschluss zum Pyrrolizidin-1,7-dion (I) erfolgt durch Behandlung in Benzol mit Natriummethylat. Das Natriumenolat IX des Pyrrolizidindions I ist in Benzol unlöslich, fällt mit fortschreitender Reaktion aus und kann daher gut isoliert werden. Es ist leicht gelb gefärbt, gibt mit FeCl_3 eine starke violette Reaktion und ist im trockenen Zustand ziemlich beständig, im Gegensatz zum freien Diketon I: Wird eine Lösung des Natriumenolats angesäuert, so färbt sie sich in kurzer Zeit dunkel, und es lässt sich kein einheitliches Produkt aus der Lösung isolieren. Anscheinend ist 1,7-Dioxopyrrolizidin (I) ebenso unbeständig wie 3-Oxopyrrolidin (IV). Zur Verfolgung



Dessen Ringschluss zum Pyrrolizidin-1,7-dion (I) erfolgt durch Behandlung in Benzol mit Natriummethylat. Das Natriumenolat IX des Pyrrolizidindions I ist in Benzol unlöslich, fällt mit fortschreitender Reaktion aus und kann daher gut isoliert werden. Es ist leicht gelb gefärbt, gibt mit FeCl_3 eine starke violette Reaktion und ist im trockenen Zustand ziemlich beständig, im Gegensatz zum freien Diketon I: Wird eine Lösung des Natriumenolats angesäuert, so färbt sie sich in kurzer Zeit dunkel, und es lässt sich kein einheitliches Produkt aus der Lösung isolieren. Anscheinend ist 1,7-Dioxopyrrolizidin (I) ebenso unbeständig wie 3-Oxopyrrolidin (IV). Zur Verfolgung

der einzelnen Syntheseschritte und zur Charakterisierung der Substanzen diente vor allem die Dünnschichtchromatographie.

Wir danken Herrn H. FROHOFER, dem Leiter unserer mikroanalytischen Abteilung, für die Elementaranalysen und IR.-Spektrenaufnahmen. Der GEIGY-STIFTUNG, Basel, der JUBILÄUMSPENDE DER UNIVERSITÄT ZÜRICH und dem HOCHSCHULVEREIN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH sind wir für ihre Beiträge zur Anschaffung von Apparaten sehr zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

β -Alaninäthylester. Eine Lösung von 153,5 g (1 Mol) β -Alaninäthylester-hydrochlorid (nach [7] in 95-proz. Ausbeute hergestellt; Smp. 63°) in 400 ml Äthanol wurde bei 0° mit der Lösung von 1 Mol (23 g) Natrium in 500 ml Äthanol versetzt. Vom ausgefallenen NaCl wurde abfiltriert und die Lösung im Rotationsverdampfer eingengt. Der so erhaltene, ölige β -Alanin-äthylester wurde unmittelbar weiterverwendet. Ausbeute: 99 g (85% d. Th.).

N-Äthoxycarbonylmethyl- β -alanin-äthylester. 117 g (1 Mol) β -Alaninäthylester wurden langsam unter gutem Rühren mit 116 g (0,95 Mol) Monochloressigsäure-äthylester in 200 ml Äthanol versetzt. Nach etwa 10 Min. setzte unter starkem Erwärmen die Reaktion ein. Durch Kühlung wurde die Lösung bei 60–70° gehalten und dann zwei Tage bei Zimmertemperatur stengelassen, wobei, sobald die Lösung durch die freiwerdende Salzsäure ein pH von 6–7 erreichte, dieses durch vorsichtige Zugabe von Natriumäthylat in Äthanol auf 8–9 erhöht wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde vom ausgefallenen NaCl abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt (Endtemperatur des Wasserbades 60°). Zurück blieb der rohe Diester als zähflüssiges Öl.

N-Äthoxycarbonylmethyl- β -alanin-äthylester-hydrogenoxalat. In einem Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Rührer liess man zu einer siedenden Lösung des obigen Rohproduktes in 1 l 90-proz. Äthanol unter Rühren eine konzentrierte Lösung von wasserfreier Oxalsäure in Äthanol solange zufließen, bis ein pH von 2–3 erreicht wurde. Das beim Erkalten auskristallisierte Oxalat wurde abfiltriert und aus heissem 90-proz. Äthanol umkristallisiert. 205 g (70%) weisse Blättchen, Smp. 180–181°.

$C_{11}H_{19}O_8N$ (293,27) Ber. C 45,05 H 6,54 N 4,78% Gef. C 45,00 H 6,57 N 4,80%

N-Äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonylmethyl- β -alanin-äthylester. Zu einer Lösung von 147 g (0,5 Mol) des obigen Oxalats in 700 ml Äthanol wurde langsam eine Lösung von 1 Mol (23 g) Natrium in 300 ml Äthanol gegeben. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Natriumoxalat abfiltriert, die Lösung auf 300 ml eingengt und mit einer Lösung von 60 g (0,5 Mol) Chlorkohlensäure-äthylester in 100 ml Äthanol langsam versetzt. Die anfangs ziemlich heftige Reaktion kam bald fast zum Stillstand. Das gebildete HCl (pH der Lösung = 1) wurde dann mit Natriumäthylat neutralisiert (pH 6), worauf die Reaktion wieder einsetzte. Diese Neutralisation wurde so oft wiederholt, bis keine weitere Reaktion mehr eintrat. Das ausgefallene NaCl wurde abfiltriert und das Filtrat im Rotationsverdampfer eingengt. Das so erhaltene Öl wurde über eine Kieselgelsäule filtriert (Laufmittel: $CHCl_3$ -Hexan-Methanol, 100:15:1). Nach dem Einengen verblieben 120 g (87%) leicht gelbliches Öl, das direkt weiterverarbeitet wurde.

1-Äthoxycarbonyl-3-oxo-pyrrolidin-4-carbonsäure-äthylester (II). 137 g (0,5 Mol) des obigen Öls wurden in 1 l Benzol gelöst, die Lösung auf –4° abgekühlt und bei dieser Temperatur langsam unter Rühren mit einer ebenfalls auf –4° (Spuren Äthanol anwesend!) abgekühlten Suspension von 0,5 Mol Natriumäthylat (aus 11,5 g Na) in 500 ml Benzol versetzt. Nach 24 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch langsam auf 70° erwärmt, wobei ein Teil des entstandenen Äthanolazeotrop mit Benzol abdestillierte. Nach $\frac{3}{4}$ Std. wurde abgekühlt, mit 36 g (0,6 Mol) Eisessig versetzt (pH der Lösung = 6) und das gebildete Natriumacetat durch Ausschütteln mit Wasser entfernt. Die Benzolphase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Benzol im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der dunkelgelbe ölige Rückstand kristallisierte nach Kratzen. Durch Umkristallisation aus Petroläther (60–80°) unter Zusatz von wenig Äthanol wurden 103 g (90%) II in weissen Kristallen vom Smp. 62° erhalten. Starke $FeCl_3$ -Reaktion (dunkelviolett). II ist unbeständig und kann nur im Dunkeln unter Äther aufbewahrt werden.

3-Oxopyrrolidin-1-carbonsäure-äthylester (III). 30 g (0,1 Mol) Diester II wurden in 200 ml 1 m Oxalsäure 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei ging die in Wasser schwerlösliche Verbindung

unter Verseifung und Decarboxylierung langsam in Lösung. Nach beendeter Decarboxylierung wurde die Lösung im Rotationsverdampfer soweit eingengt, bis die Oxalsäure auskristallisierte. Dann wurde das Gemisch mehrmals mit CHCl_3 extrahiert, die CHCl_3 -Phasen wurden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingengt. Das zurückbleibende gelbbraune Öl wurde über Kieselgel mit CHCl_3 -Hexan (1:1) als Laufmittel filtriert. Nach Einengen erhielt man 13,4 g (84%) farbloses, leicht bewegliches Öl, das durch Destillation weiter gereinigt werden kann (Sdp. 125–133°/12 Torr). Das Produkt III ist nicht lange haltbar und zeigt keine FeCl_3 -Reaktion. Im IR. (CHCl_3): Banden bei 1755 cm^{-1} (stark), Fünfferringcarbonylgruppe; 1695 cm^{-1} (breit, sehr stark), Ester-amidgruppierung.

1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nona-7-carbonsäure-äthylester (V). 7,8 g (0,05 Mol) Ester III wurden in 250 ml Benzol mit 4,4 g (0,07 Mol) wasserfreiem Äthylenglykol und 100 mg Tosylchlorid im Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach 9 Std. war die theoretische Wassermenge abgeschieden. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer eingengt, das zurückbleibende Öl in Äther aufgenommen, diese Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Es wurden so 7,2 g (70%) V als schwach gelbliche Flüssigkeit erhalten, die sich chromatographisch als rein erwies. Das IR.-Spektrum der Substanz V (CHCl_3) gleicht demjenigen der Substanz III; nur die Fünfferringcarbonylbande bei 1755 cm^{-1} fehlt.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ (201,22) Ber. C 53,72 H 7,51 N 6,96% Gef. C 52,3 H 7,33 N 7,1%

1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan (VI). 10 g (0,05 Mol) V wurden mit 22 g (0,07 Mol) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 8 H_2O in 250 ml H_2O 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei ging die Substanz langsam in Lösung. Nach beendeter Reaktion wurde vom BaCO_3 abfiltriert und das Filtrat 6–7 mal mit CHCl_3 extrahiert. Hierauf wurde die Wasserphase im Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 25–30° im Vakuum auf die Hälfte eingengt und nochmals zweimal mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten, mit Magnesiumsulfat getrockneten Chloroformextrakte wurden im Rotationsverdampfer eingengt, wobei eine stark basische, aminartig riechende Flüssigkeit zurückblieb. Durch Filtration über Kieselgel (CHCl_3 -Hexan, 10:1) wurden 5,8 g (90%) VI als farblose Flüssigkeit erhalten; die Identifizierung erfolgte als saures Oxalat.

1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan-hydrogenoxalat. Eine Probe von VI wurde in Äther gelöst und mit einer Lösung von wasserfreier Oxalsäure in Äther versetzt, bis die Lösung ein pH von 2 zeigte. Das ausgefallene Oxalat wurde abfiltriert und zweimal aus heissem Äthanol umkristallisiert. Smp. 152°.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$ (219,20) Ber. C 43,83 H 5,98 N 6,39% Gef. C 43,90 H 6,02 N 6,51%

3-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonyl-(7)]-propionsäure-methylester (VII). Eine Lösung von 6,5 g (0,05 Mol) VI in 50 ml Äther wurde bei 0° mit 5,2 g (0,07 Mol) Acrylsäure-methylester versetzt. Nach 2 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Lösung $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluss gekocht, dann im Rotationsverdampfer eingengt und das zurückbleibende braune Öl über Kieselgel mittels CHCl_3 -Hexan (10:1) filtriert. Nach dem Einengen des Filtrats wurden 9,7 g (90%) VII als leicht bewegliches, farbloses Öl erhalten. Die Identifizierung erfolgte als saures Oxalat.

Saures Oxalat von VII: Eine Probe von VII, in wenig Methanol gelöst, wurde mit einer Lösung von wasserfreier Oxalsäure in Äther versetzt, bis die Lösung ein pH von 2 erreichte. Das ausgefallene Salz wurde abfiltriert und zweimal aus heissem Methanol umkristallisiert. Smp. 161°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}$ Ber. C 47,21 H 6,27 N 4,59 OCH_3 10,15%
(305,28) Gef. C 46,85 H 6,21 N 4,62 OCH_3 8,66%

3-[3-Oxopyrrolidinyl-(1)]-propionsäure-methylester (VIII). 2,15 g (0,01 Mol) VII wurden in einem mit Rührer und Chlorcalciumrohr versehenen Zweihalskolben mit 20 g Polyphosphorsäure verrührt. Sobald die dabei aufgetretene Wärmeentwicklung abgeklungen war, wurde das Gemisch $4\frac{1}{2}$ Std. im Ölbad bei 80° weitergeführt. Dann wurde auf 0° gekühlt, die Mischung in Wasser gelöst, die Lösung vorsichtig (die Temperatur darf 20° nicht übersteigen) mit 5 N NaOH auf pH 6,5 gebracht und 5–6 mal mit CHCl_3 extrahiert. Beim Eindampfen der mit MgSO_4 getrockneten Chloroformextrakte wurde ein leicht gelbliches Öl erhalten, das durch Filtration über Kieselgel (CHCl_3 -Hexan, 100:1) gereinigt wurde. Ausbeute: 1,45 g (85%). IR. (CHCl_3): bei 1730 und 1755 cm^{-1} zwei schmale aber starke Banden von Fünfferringcarbonyl- und Methylester-Gruppe. Das unbeständige Produkt gibt keine FeCl_3 -Reaktion. Zur Charakterisierung wurde das Pikrat hergestellt.

Pikrat von VIII. Eine Probe von VIII wurde in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäure versetzt. Das langsam auskristallisierende Pikrat wurde aus Methanol-Äther umkristallisiert, Smp. 130–131°.

$C_{14}H_{16}O_{10}N_4$	Ber. C 42,00	H 4,03	N 14,00	OCH ₃ 7,75%
(400,30)	Gef. C 43,03	H 4,19	N 13,74	OCH ₃ 7,43%

1,7-Dioxopyrrolizidin-natriumenolat (IX). Zu einer Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) Methylester VIII in wenig Benzol, welche auf –4° gekühlt worden war, wurde unter gutem Rühren eine ebenfalls auf –4° (Spuren von Methanol anwesend!) gekühlte Suspension von 0,01 Mol (0,23 g Na) Natriummethylat in Benzol gegeben. Das Gemisch wurde 1/2 Std. bei 0°, dann weitere 3 Std. bei Zimmertemperatur, weitergerührt. Dann wurde das ausgeschiedene Natriumenolat IX abzentrifugiert, 4–5 mal mit Äthanol ausgewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. IX ist hygroscopisch und muss im Exsikkator aufbewahrt werden.

$C_7H_9O_2NNa$ (161,4)	Ber. C 52,15	H 4,97	N 8,67%	Gef. C 51,33	H 5,25	N 8,51%
------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Eine wässrige Lösung des freien Diketons I reagiert sehr rasch mit NaBH₄ und mit CN-Ionen, es liess sich jedoch kein einheitliches Reaktionsprodukt isolieren.

Dünnschichtchromatographie. Verwendet wurde Kieselgel nach STAHL (Firma E. MERCK, Darmstadt). Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels Joddampf. Alle Produkte verfärbten sich dabei gelblich, nur VIII verfärbt sich anfänglich gelbbraun und wird langsam stahlgrau mit rotbraunem Rand. Laufmittel: CHCl₃-Hexan-Methanol (100:10:2); 22°.

Gefundene Rf-Werte

Produkt	II	III	V	VI	VII	VIII	I
Rf-Wert	0,10	0,75	0,71	0,04	0,37	0,50	0,83

ZUSAMMENFASSUNG

Das als Zwischenprodukt der 1,7-Dioxopyrrolizidin(I)-Synthese dienende, sehr unbeständige 3-Oxopyrrolidin (IV) wurde durch Ketalisierung stabilisiert. Mit Hilfe dieser Methode sind jetzt N-substituierte 3-Oxopyrrolidine relativ leicht zugänglich. Die Synthese des 1,7-Dioxopyrrolizidins (I) als Natriumenolat IX mit 3-[3-Oxopyrrolidinyl-(1)]-propionsäure-methylester (VIII) als Edukt wird beschrieben. Das 1,7-Dioxopyrrolizidin (I) selbst konnte nicht isoliert werden; es scheint ebenso unbeständig zu sein wie das 3-Oxopyrrolidin (IV).

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 7. Mitteilung: M. VISCONTINI & H. BÜHLER, *Helv.* **49**, 2524 (1966).
- [2] H. RAPOPORT & C. WILLSON, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 630 (1962); J. BLAKE, C. WILLSON & H. RAPOPORT, *ibid.*, **86**, 5293 (1964).
- [3] R. KUHN & G. OSSWALD, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **89**, 1423 (1956).
- [4] M. MIYAMOTO, *Yakugaku Zasshi* **77**, 568 (1957). *Chem. Abstracts* **51**, 16422 (1957).
- [5] L. RUZICKA & F. SPEIDEL, *Helv.* **5**, 715 (1922).
- [6] E. PRILL & S. MCELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **55**, 1233 (1933); A. COOK & K. REER, *J. chem. Soc.* **1945**, 399; N. J. LEONARD *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2371 (1951).
- [7] W. J. HALE & E. M. HONAN, *J. Amer. chem. Soc.* **41**, 770 (1919).