

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *P. Bischof, J. A. Hashmall, E. Heilbronner & V. Hornung*, Tetrahedron Letters, im Druck.
 [2] *J. Haink, E. Heilbronner, V. Hornung & Else Kloster-Jensen*, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [3] *E. Heilbronner, V. Hornung & Else Kloster-Jensen*, Helv. 53, 331 (1970).
 [4] *D. W. Turner*, Proc. Roy. Soc. A 307, 15 (1968).
 [5] *W. G. Richards*, J. Mass Spectrom. Ion Physics 2, 419 (1969).
 [6] *W. C. Price*, J. chem. Physics 4, 539, 547 (1936); *D. C. Frost, C. A. McDowell & D. A. Vroom*, *ibid.* 46, 4255 (1967).
 [7] *V. H. Dibeler & Susan K. Liston*, J. chem. Physics, 47, 4548 (1967).
 [8] *C. Baker & D. W. Turner*, Chem. Commun. 1967, 797; Proc. Roy. Soc. A 308, 19 (1968).
 [9] *G. Herzberg*, «Molecular Spectra and Molecular Structure, II. Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules», S. 174, D. van Nostrand & Co., Princeton, Toronto, London, Melbourne 1968.

38. Über Pyrrolizidinchemie

9. Mitteilung [1]

Synthese von 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin¹⁾von **M. Viscontini** und **H. Bühler**Organisch-Chemisches Institut der Universität
Rämistr. 76, CH-8001 Zürich

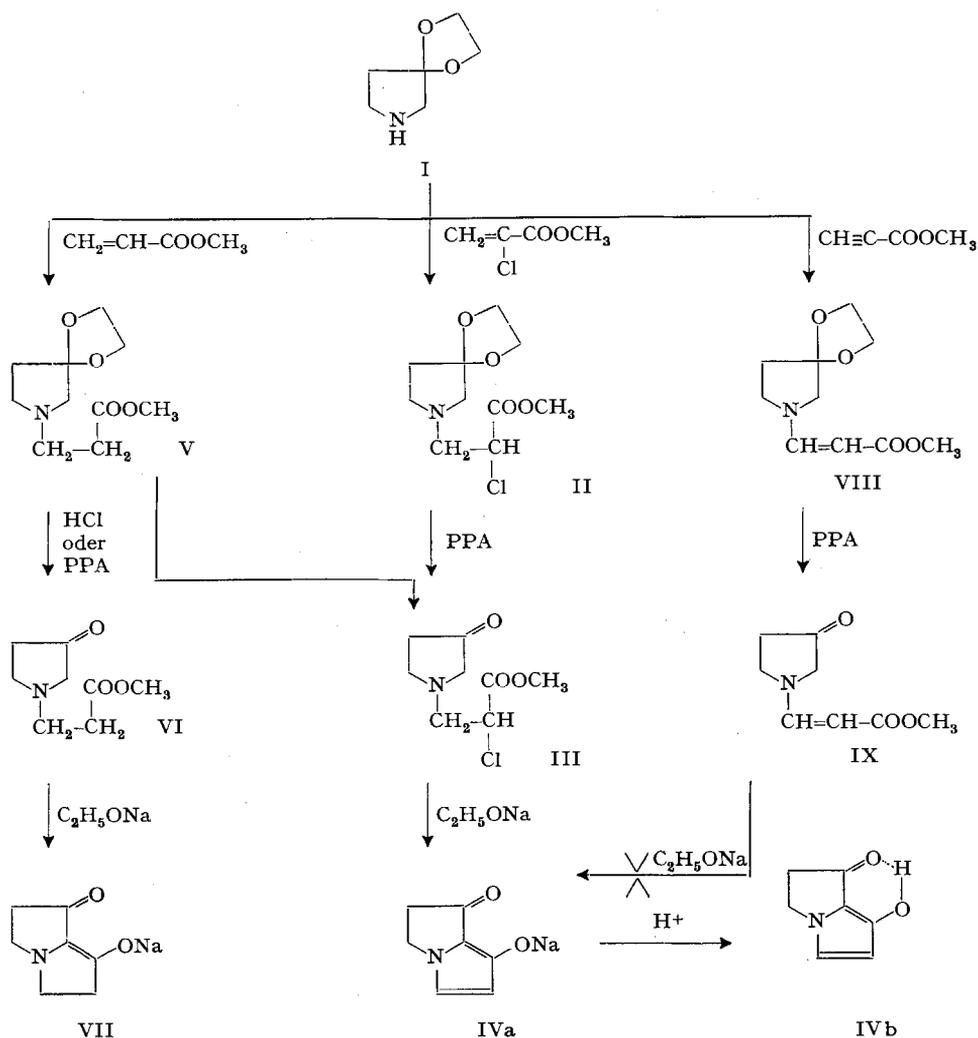
(5. II. 70)

Zusammenfassung. Das 1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan (I) addiert eine Molekel von α -Chloracrylsäure-methylester unter Bildung von 3-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonyl-(7)]-2-chlor-propionsäure-methylester (II). Dieses Produkt wird mit Polyphosphorsäure zu III deketalysiert, das mit Natriumäthylat zu 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV), unter gleichzeitiger HCl-Abspaltung, cyclisiert wird. Das unerwartet sehr beständige Produkt wird beschrieben und mit Isomaltol, einem Isologen der Furan-Reihe, verglichen.

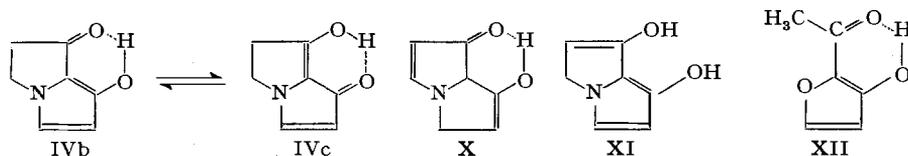
Bei der Beschreibung der Cyclisierung von 3-[3-oxo-pyrrolidinyl-(1)]-propionsäure-methylester (VI) haben wir in der 8. Mitteilung [1] erwähnt, dass dieses Produkt durch Deketalysierung von 3-[1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonyl-(7)]-propionsäure-methylester (V) mit Salzsäure oder mit Polyphosphorsäure (PPA) gewonnen werden kann. In Wirklichkeit muss man 2 Fälle unterscheiden, je nach der verwendeten Säure. Mit Polyphosphorsäure erhält man nur VI, dessen Cyclisierung mit C_2H_5ONa zu reinem Pyrrolizidin-1,7-dion (Enolform VII als Natriumsalz) führt.

Ein anderes Ergebnis erhält man bei der Cyclisierung des Produktes, das durch Deketalysierung mit Salzsäure und anschliessender Veresterung mit Diazomethan gewonnen wird. In diesem Falle wird keine einheitliche Substanz gebildet, sondern ein Gemisch des Natriumsalzes VII des 1,7-Dioxa-pyrrolizidin-enols mit einem weiteren Produkt, dessen Blaufärbung mit Jod in der dünn-schichtchromatographischen Untersuchung sehr charakteristisch und hervorstechend ist. Nachdem dieses Produkt durch Säulenchromatographie über Kieselgel rein und kristallin erhalten werden konnte, wurde seine Struktur als 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IVb) bzw.

1) Auszug aus der Dissertation von *H. Bühler*, Universität Zürich, 1966.



1-Oxo-7-hydroxy-5,6-dihydropyrrolizin (IVc) aufgeklärt. Für die Richtigkeit dieser Struktur sprechen folgende Befunde, welche gleichzeitig die nicht konjugierte Struktur X und die Dihydropyrrolizin-Struktur XI ausschliessen.



1. Das IR.-Spektrum von IVb (Fig. 1) zeigt eine Carbonylbande bei 1655 cm^{-1} , eine OH-Bande bei 3250 und eine stark assoziierte Bande im Gebiet um 2900 cm^{-1} . Hierzu sei auf die Arbeit von Eugster *et al.* [2] verwiesen, in der die Eigenschaften des

isologen Isomaltols XII beschrieben sind. Letzterer weist in seiner Elektronenstruktur eine grosse Ähnlichkeit mit jener des Dihydropyrrolizins IVb auf und zeigt daher ganz ähnliche IR-, UV- und NMR.-Spektren.

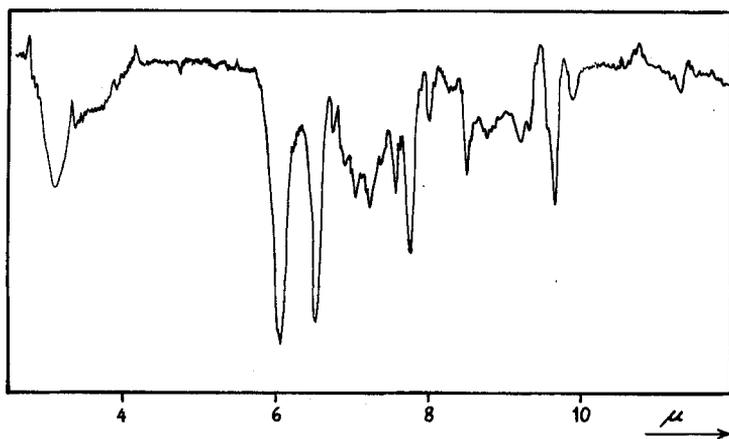


Fig. 1. IR.-Spektrum von 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV) in Chloroform aufgenommen

2. Das UV.-Spektrum (Fig. 2) besitzt bei 280 nm ein starkes Maximum mit hoher Extinktion ($\epsilon = 17800$).

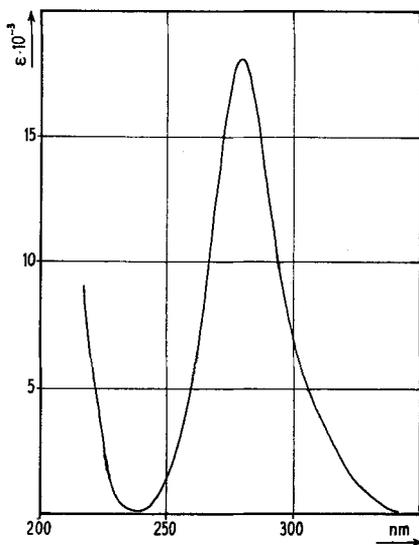


Fig. 2. UV.-Spektrum von 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV) in Äthanol

3. Das NMR.-Spektrum (Fig. 3) mit den 2 Protonsignalen im aromatischen Bereich ist als starkes Argument für eine Struktur IVb \rightleftharpoons IVc zu werten. In Deuteroacetone liefert das Hydroxylproton ein Singulett bei 8,75 ppm.

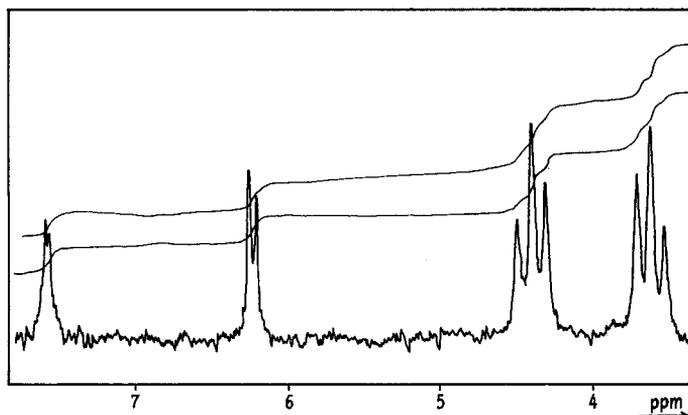


Fig. 3. NMR.-Spektrum von 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV) in Trifluoressigsäure (Tetramethylsilan als interner Standard)

Dublette bei 6,24 und 7,58 ppm : 2 vicinale aromatische Protonen
 Triplette bei 3,63 und 4,4 ppm : 2 vicinale Methylengruppen

Als Vorstufe der Verbindung IV können VI, IX oder III nach folgenden drei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

1. Das 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IVb) entsteht bei oxydativer Cyclisierung von VI. Diese Möglichkeit wurde nicht berücksichtigt, da IV nur nach der Salzsäure- und nicht nach der Polyphosphorsäurebehandlung von V gebildet wird.

2. Der 3-[3-Oxo-pyrrolidinyl-(1)]-acrylsäure-methylester (IX) konnte leicht aus I durch Umsatz mit Propiolsäure-methylester zu VIII und Deketalysierung von VIII mit Polyphosphorsäure synthetisiert werden. Cyclisierungsversuche mit Natriumäthylat in Benzol ergaben jedoch kein IV.

3. Beim langen Kochen von V mit Salzsäure entsteht der 2-Chlor-3-[3-oxo-pyrrolyl-(1)]-propionsäure-methylester (III), woraus bei der Cyclisierung in alkalischem Milieu unter HCl-Abspaltung das bicyclische Produkt IV gebildet werden kann.

Die Synthese des Esters III bildet keine grosse Schwierigkeit. Anlagerung von α -Chloracrylsäure-methylester [3] an I und Deketalysierung des entstandenen Produktes II ergibt die gewünschte Verbindung III, welche in alkalischem Milieu sofort zu IVb (über IVa) cyclisiert wird.

Das 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV), eine weisse, kristallisierte, wasserlösliche und sauer reagierende Substanz, ist im Gegensatz zu allen von uns bis jetzt synthetisierten Pyrrolizidinonen besonders beständig und seine Carbonylgruppe besitzt nicht die normalen Eigenschaften eines Ketons. Wir nehmen an, dass die vinylologe (Struktur IVc) bzw. dienylologe (Struktur IVb) Amid-Gestaltung ihrer Amino-keto-Gruppierung dafür verantwortlich ist. Eine ähnliche Beständigkeit des isologen Isomaltols wurde schon beobachtet [2] [4].

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn für die Aufnahme der NMR.-Spektren, Herrn H. Frohofer für die Elementaranalysen und die Aufnahme der IR.-Spektren, sowie der Geigy-Stiftung, Basel, für die materielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles. – *Deketalysierung von V mit Salzsäure zu VI.* 2,15 g (0,01 Mol) V [1] werden in 0,1N HCl 12 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich mit der Zeit die Lösung stark braun färbt. Dann wird mit 1N NaOH die Lösung auf pH 6 gebracht und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mehrere Male mit Benzol abgedampft um ihn vom Wasser zu befreien. Zum Schluss wird der Rückstand mit Methanol übergossen, das unlösliche NaCl abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf etwa 50 ml eingengt. Zur erneuten Veresterung des beim Kochen mit HCl hydrolysierten Esters wird die Lösung mit einem Überschuss von ätherischem Diazomethan versetzt und nach einer Viertelstunde filtriert. Die erhaltene leicht gelbliche Lösung wird im Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in wenig Chloroform aufgenommen und diese Lösung über Kieselgel filtriert (Auswaschen mit CHCl_3 /Hexan, 2:1). Beim Einengen der Chloroform-Hexan-Phase bleibt VI als gelbliches Öl zurück, das direkt weiter verwendet wird.

1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV) (Nebenprodukt der Cyclisierung des mit Salzsäure erhaltenen Öls VI). Eine auf 0° gekühlte Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) VI in Benzol wird unter gutem Umrühren mit einer auf 0° gekühlten Suspension von 0,01 Mol Natriummethylat in Benzol versetzt. Die Lösung wird bei 0° noch eine halbe Stunde gerührt, wobei das Natriumenolat VII sich langsam auszuscheiden beginnt; dann wird die Mischung bei Zimmertemperatur noch weitere 3 Std. gerührt. Darauf wird das ausgeschiedene Enolat abzentrifugiert und 4–5mal mit Äthanol ausgewaschen, bis in den Waschlösungen dünnschichtchromatographisch kein IV mehr nachgewiesen werden kann.

Die Waschlösungen werden mit Essigsäure auf pH 6 gebracht und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Gutes Durchspülen mit Chloroform ist hier nötig, um nicht zu viel vom gewünschten Produkt durch Adsorption zu verlieren. Die Chloroform-Phase wird im Vakuum eingengt, wobei der Rückstand sehr oft von selbst kristallisiert. Wenn nicht, wird der Rückstand über eine kurze, dünne Kieselgelsäule mit Hexan-Methanol (97:3) chromatographiert. Smp. 165–166°. Ausbeute: 20 mg. Leicht löslich in Methanol, Äthanol und Wasser. Seine wässrige Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine dunkelgrüne Farbreaktion.

$\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$ (137,13) Ber. C 61,31 H 5,15 N 10,21% Gef. C 60,76 H 5,05 N 10,00%

2-Chlor-3-[1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonyl-(7)]-propionsäure-methylester (II). Zu einer Lösung von 1,3 g (0,01 Mol) 1,4-Dioxa-7-azaspiro[4,4]nonan (I) [1] in 100 ml Äther wird bei der Temperatur einer Trockeneis-Aceton-Kältemischung eine Lösung von 0,01 Mol α -Chloracrylsäure-methylester in 50 ml Äther unter gutem Umrühren schnell getropft. Nach einer Viertelstunde wird von den als Nebenprodukten gebildeten Hydrochloriden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der hellgelbe ölige Rückstand wird durch Filtration über Kieselgel unter Durchspülen mit CHCl_3 und Abdampfen des Chloroforms im Vakuum rein als farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 2,25 g (90%).

Oxalat des 2-Chlor-3-[1,4-dioxa-7-azaspiro[4,4]nonyl-(7)]propionsäure-methylesters. Eine ätherische Lösung des oben erhaltenen Öls wird mit einer ätherischen Lösung von Oxalsäure versetzt. Das sofort ausfallende Oxalat wird abzentrifugiert und aus Methanol umkristallisiert. Smp. 143–144°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_8\text{Cl}$ (339,74) Ber. C 42,38 H 5,34 N 4,13% Gef. C 42,85 H 5,32 N 4,17%

2-Chlor-3-[3-oxo-pyrrolidinyl-(1)]propionsäure-methylester (III). 5 g (0,01 Mol) II werden mit 15–25 g Polyphosphorsäure verrührt. Nachdem die Wärmeentwicklung abgeklungen ist, wird die Mischung drei Std. bei 80° und eine Std. bei 100° gerührt. Dann wird auf 0° abgekühlt, mit wenig Eiswasser verdünnt und mit 5N NaOH unter starkem Rühren auf pH 6 gebracht. Diese Neutralisation muss vorsichtig vorgenommen werden, da bei lokaler Überkonzentration an NaOH das gebildete Pyrrolidon III sofort zum 1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV) cyclisiert wird. Die neutralisierte Lösung wird mehrmals mit CHCl_3 extrahiert. Nach dem Einengen im Vakuum bleibt ein gelbbraunes Öl zurück, welches durch Filtration über Kieselgel (Durchspülen mit CHCl_3) gereinigt wird: 3,5 g (85%) III.

1-Hydroxy-7-oxo-5,6-dihydropyrrolizin (IV) (durch Cyclisierung von III). Eine Lösung von 2,05 g (0,01 Mol) III in 50 ml Äther wird bei der Temperatur einer Trockeneis-Aceton-Kältemischung mit 0,01 Mol Natriummethylat in 50 ml Äther versetzt. Nach einer halben Stunde Stehen in der Kältemischung wird das Gemisch langsam durch Stehenlassen an der Luft auf Zimmertem-

peratur gebracht. Nach 3 Std. wird mit Eisessig auf pH 5 gebracht, im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand durch Filtration über Kieselgel unter Auswaschen mit Äther gereinigt. Sorgfältiges Auswaschen ist nötig, da IV in Äther wenig löslich ist und zudem am Kieselgel sehr stark haftet. Beim Einengen der Ätherphase kristallisieren sofort 0,9 g IV, das mit dem als Nebenprodukt der Cyclisierung von VI erhaltenen Produkt identisch ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 8. Mitteilung: *M. Viscontini & H. Bühler*, *Helv.* 50, 1289 (1967).
[2] *R. Rosenkranz, K. Allner, R. Good, W. von Philipsborn & C. H. Eugster*, *Helv.* 46, 1259 (1963).
[3] *C. Herschmann*, Schweiz. Patent Nr. 328 421 (1958).
[4] *J. E. Hodge & E. C. Nelson*, *Cereal Chemistry* 38, 207 (1961).

39. Contribution à l'étude de la mésomérie, VII [1] Système formé d'un atome à deux électrons et de n atomes à un électron chacun

par **O. Klement** et **J. Portmann**

Institut de chimie physique de l'Université de Fribourg

(3.II.70)

Résumé. On indique une méthode graphique simplifiant considérablement, dans le cadre de la méthode de mésomérie, le calcul de l'énergie et de la répartition des électrons. Les règles de calcul présentées sont valables pour un système formé d'un atome à deux électrons et d'un nombre quelconque d'atomes à un électron chacun.

On sait que dans la méthode de mésomérie, comme dans les autres méthodes de la chimie quantique, la grande majorité des calculs se fait sur la base de modèles simples où l'on ne considère que les électrons des doubles liaisons, autrement dit des atomes à un électron chacun. Il est évident qu'il serait du plus haut intérêt de faire intervenir dans les calculs, des modèles plus complets avec un nombre d'électrons plus élevé ou si possible avec tous les électrons de valence. La méthode de mésomérie permet en principe une telle généralisation. Malheureusement, lorsque le nombre des électrons augmente, les calculs numériques deviennent rapidement très compliqués, pratiquement même irréalisables. Le but que nous proposons ici est de développer une méthode graphique permettant de simplifier considérablement les calculs de la mésomérie et d'atteindre ainsi des modèles moléculaires plus complets.

Pour mieux mettre en évidence la nature et l'importance de ces simplifications, il est utile de résumer les principales étapes des opérations de calcul dans la forme actuelle de la méthode de mésomérie. Le calcul de l'énergie et de la répartition électronique exige les opérations suivantes:

1. Choix d'une série indépendante de fonctions moléculaires ou de dispositions de valence désignées par $\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_f$ parmi toutes les formules de valence que l'on peut construire pour une molécule ou un modèle donné.
2. Calcul des opérations d'échange pour chaque formule de valence de la série indépendante et pour chaque interaction considérée. A part les formules de la série