

Über δ -Conicein. 1-Aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan.

Von

K. Arh-Lipovac und R. Seiwerth.

Aus dem Institut für industrielle Forschungen und dem Forschungsinstitut der „Pliva“, chemisch-pharmazeutische Fabrik, Zagreb, Jugoslawien.

(Eingelangt am 7. Juli 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 8. Oktober 1953.)

Die Reihe der bicyclischen Amine mit Stickstoff als Verzweigungsatom, die sich aus Derivaten des Tetrahydrofurans¹ als Ausgangsmaterial herstellen lassen, konnten wir durch die Synthese des δ -Conicein, das schon früher auf anderen Wegen dargestellt wurde², erweitern.

Wir haben diese Base auf zwei verschiedene Weisen dargestellt. Für die ersten von unseren Synthesen benützten wir als Ausgangsprodukt 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butyronitril (II), das durch katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel das 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan (III) in guter Ausbeute gab. Aus diesem erhielten wir auf gewöhnliche Weise mit Bromwasserstoffsäure das 1,4-Dibrom-8-amino-octan-hydrobromid (IV), welches dann durch zweifache intramolekulare Alkylierung³ in das δ -Conicein (I) übergeführt wurde.

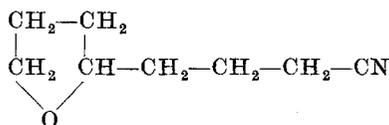
Die zweite Synthese ging von dem 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (V) aus, der durch Reduktion mit Natrium in absol. Alkohol in das 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol (VI) übergeführt wurde.

¹ R. Seiwerth, Arh. kem. **23**, 77 (1951); **24**, 21 (1952). — R. Seiwerth und B. Oreščanin-Majhofer, ibid. **24**, 53 (1952); Mh. Chem. **83**, 1298 (1952); **84**, 777 (1953).

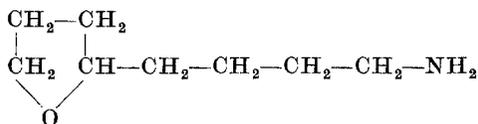
² K. Löffler und H. Kaim, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 94 (1909). — K. Löffler und M. Flügel, ibid. **42**, 3420 (1909). — G. R. Clemons und G. R. Ramage, J. Chem. Soc. London **1932**, 2969. — O. Diels und K. Alder, Ann. Chem. **498**, 43 (1932). — C. W. Tullock und S. M. McElvain, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 961 (1939). — V. Boekelheide und S. Rothchild, ibid. **70**, 864 (1948). — N. Leonard und W. Goode, ibid. **72**, 5404 (1950).

³ Nach V. Prelog und Mitarbeiter, Ann. Chem. **535**, 37 (1938) und spätere Mitteilungen.

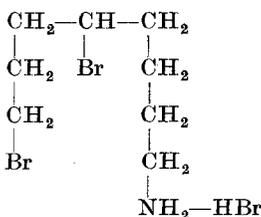
Aus Alkohol stellten wir das nötige 1,4,8-Tribromoctan (VII) dar, welches mit methylalkoholischem Ammoniak⁴ die gewünschte tertiäre Base (I) gab.



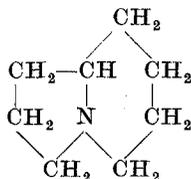
II



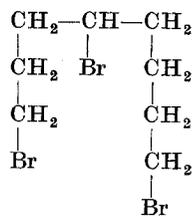
III



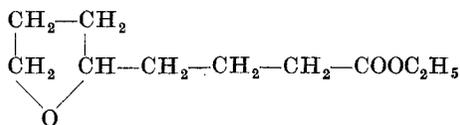
IV



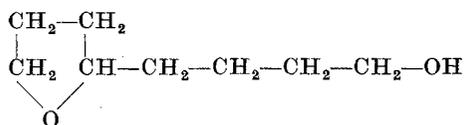
I



VII



V



VI

Experimenteller Teil⁵.

1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan (III).

Das notwendige Ausgangsmaterial 4-(Tetrahydro-furyl)-butyronitril (II) wurde aus 3-(Tetrahydro-2-furyl)-propylchlorid mit Kaliumcyanid in 97%iger Ausbeute dargestellt. Sdp.₁₀ 115 bis 116°.

35 g Nitril, 200 ccm Alkohol und 5 g Raney-Nickel wurden im Schüttelautoklav mit Ammoniakgas gesättigt und 4 Stdn. unter einem Anfangsdruck

⁴ Nach V. Prelog und Mitarbeiter, Ann. Chem. 525, 292 (1936) und spätere Mitteilungen.

⁵ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

von 100 Atm. bei 130 bis 135° hydriert. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Die wäbr. Schicht wurde dann stark alkalisch gemacht, die flüchtige Base mit Wasserdampf destilliert und auf übliche Weise isoliert.

Das 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan destillierte in Form eines farblosen Öles vom Sdp.₁₂ 98°, welches für die Analyse nochmals im Vak. fraktioniert wurde. Ausbeute 27,5 g, das sind 76,5% d. Th.

$C_8H_{17}ON$. Ber. C 67,09, H 11,96. Gef. C 67,61, H 12,02.

Das Hydrochlorid kristallisierte aus absol. Äthylacetat in seidenglänzenden Blättchen, die bei 132 bis 133° schmelzen. Für die Analyse wurde es 3mal aus Äthylacetat umkristallisiert und anschließend 2 Stdn. im Vak. bei 100° getrocknet. Schmp. 135°.

$C_8H_{17}ON \cdot HCl$. Ber. N 7,79. Gef. N 7,85.

4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (V).

68,2 g der 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure wurden mit einem Gemisch von 350 ccm absol. Alkohol und 200 ccm Toluol unter Zusatz von 0,7 ccm konz. Schwefelsäure durch azeotrope Destillation verestert. Der Destillationsrückstand wurde mit trockenem Natriumcarbonat neutralisiert, filtriert und destilliert. Ausbeute 68 g (85% d. Th.) eines farblosen Öles vom Sdp.₁₀ 118 bis 120°.

4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol (VI).

40 g 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester löste man in 595 ccm absol. Alkohol und versetzte die Lösung so schnell als möglich mit 595 g in kleinen Stücken geschnittenem Natrium. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Ende der Reaktion mit 60 ccm Wasser versetzt, einige Zeit gekocht und der größte Teil des Alkohols abdestilliert. Der Rückstand wurde in ein wenig Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat gesättigt und gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Wir erhielten 17 g (55% d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit von angenehmem Geruch. Sdp.₁₀ 124°. Trotz wiederholten Destillationen konnten wir diese Substanz nicht analysenrein gewinnen. Sie wurde dann weiter verarbeitet.

1,4,8-Tribromoctan (VII).

5 g 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol wurden 4 Stdn. hindurch mit 60 ccm 70%iger HBr im Bombenrohr auf 100 bis 110° erhitzt. Nach dem Öffnen des Bombenrohres und nach der Verarbeitung des Produktes erhielten wir 11,2 g (90,5% d. Th.) eines farblosen Öles. Sdp._{0,4} 138 bis 140°.

$C_8H_{15}Br_3$. Ber. Br 68,31. Gef. Br 68,32.

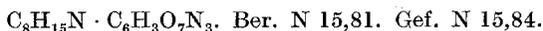
δ -Conicein (I) (Octahydro-pyrrocolin, Indolizidin, 1-Aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan).

1. Durch 2fache intramolekulare Alkylierung: 5 g 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan (III) wurden in 75 ccm Eisessig gelöst, mit HBr-Gas gesättigt und dann anschließend durch die siedende Lösung 3 Stdn. ein trockener HBr-Strom langsam geleitet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels blieben 12,5 g 1,4-Dibrom-8-amino-octan-hydrobromid zurück (Ausbeute praktisch quantitativ), das gleich weiter verarbeitet wurde.

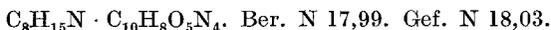
Das rohe Dibrom-amino-octan-hydrobromid wurde in Wasser gelöst und während 4 Stdn. bei 50° in 7 l 0,1 n NaOH eingetropft. Nach dem Eintropfen wurde abgekühlt, durch Schütteln mit 20 g Benzolsulfochlorid die nichttertiären Basen gebunden und die tertiäre Base mit Wasserdampf übergetrieben. Sie verbrauchte 58,5 ccm 0,5 n HCl (76,8% d. Th.) und wurde auf übliche Weise isoliert, mit Na getrocknet und destilliert, Sdp.₁₂ 53°. Ausbeute 25 g (57,5% d. Th.).

Zur Identifizierung wurde die Base in ihr Pikrat und Pikrolonat übergeführt.

Das Pikrat der Base kristallisierte aus Alkohol in gelben Platten vom Schmp. 230°, welche zur Analyse bei 100° im Hochvak. getrocknet wurden.



Das Pikrolonat bildete aus Alkohol hellgelbe Plättchen vom Schmp. 207 bis 208°. Zur Analyse wurde es bei 100° im Hochvak. getrocknet.



2. Aus Tribromderivat mit Ammoniak: 11,2 g 1,4,8-Tribromoctan und 160 ccm Methylalkohol wurden im Autoklav mit Ammoniak 4 Stdn. auf 130° erhitzt. Die tertiäre Base, durch Benzolsulfochlorid und Wasserdampfdestillation gereinigt, verbrauchte für die Neutralisation 41,7 ccm 0,5 n HCl (66% d. Th.). Die auf gewöhnliche Weise isolierte, über Na getrocknete Base siedete bei 55 bis 57° bei 14 mm Druck. Ausbeute 1,6 g (40% d. Th.).

Der Schmp. des Pikrates lag bei 230° und des Pikrolonates bei 207 bis 208°; im Gemisch mit der durch 2fache Alkylierung gewonnenen Derivate trat keine Depression des Schmp. ein.

Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Chemischen Institutes der Universität (Dr. L. Filipović) und in dem mikroanalytischen Laboratorium der „Pliva“ (Ing. N. Manger) ausgeführt.