

CCA - 96

547.75.07

## Synthesen in der Pyrrolizidin- und Indolizidin-Reihe

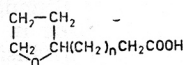
R. Seiwert und S. Djokić

Forschungsinstitut der »Pliva« chemisch-pharmazeutische Fabrik  
und Institut »Rudjer Bošković«, Zagreb, Kroatien, Jugoslawien

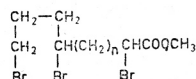
Eingegangen am 5. Juli 1957.

Ausgehend von 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure (I) und 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäure (V) werden durch Bromierung mit Brom und rotem Phosphor und ausschliessender Behandlung mit Methanol 2-Brom-(tetrahydro-2-furyl)-säureester als ein Gemisch von bromhaltigen Stoffen erhalten. Die so gewonnenen Bromsäure ester werden mittels Bromwasserstoff in die entsprechenden Tribromester II und VI überführt welche dann durch Erhitzen mit methylalkoholischem Ammoniak Pyrrolizidin-3-carbonsäuremethylester (III) und Indolizidin-5-carbonsäuremethylester (VII) lieferten. Durch Reduktion des Esters III und VII mit Lithiumaluminiumhydrid wurden aus III 3-Oxymethylpyrrolizidin und aus VII 5-Oxymethyl-indolizidin erhalten.

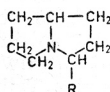
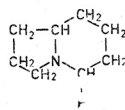
In mehreren vorangegangenen Arbeiten haben wir gezeigt, dass die Tetrahydro-2-furyl-derivate ein geeignetes und leicht herstellbares Ausgangsmaterial für die Synthesen einiger bicyclischer Amine mit Stickstoff, als Verzweigungsatom sind. So wurden bis jetzt ausgehend von 3-(Tetrahydro-2-furyl)-propanol das Pyrrolizidin<sup>1</sup>, aus 5-(Tetrahydro-2-furyl)-pentanol das 1-Aza-bicyclo-[0,3,5]-decan<sup>2</sup>, aus 3-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol das 1-Methyl-pyrrolizidin<sup>3</sup>, aus 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol-(2) das 3-Methyl-pyrrolizidin<sup>4</sup>, aus 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-furyl)-propanol-(1) das 2-Methyl-pyrrolizidin<sup>5</sup>, aus 1-Methyl-5-(tetrahydro-2-furyl)-pentanol das 2-Methyl-1-aza-bicyclo-[0,3,5]-decan<sup>6</sup>, aus 1-Amino-4-(tetrahydro-2-furyl)-butan und 4-(Tetrahydro-2-furyl)-butanol das Indolizidin<sup>7</sup> hergestellt.



n=2      v. n=3



II n=2      VI n=3

III R=COOCH<sub>3</sub>  
IV R=CH<sub>2</sub>OHVII R=COOCH<sub>3</sub>  
VIII R=CH<sub>2</sub>OH

Alle diese Synthesen verlaufen sehr einfach. Durch Einwirkung von rauchender Bromwasserstoffsäure, auf die erwähnten Tetrahydro-2-furylalkohole entstehen Tribromderivate, die mittels methylalkoholischen Ammoniaks nach der Methode von V. Prelog und Mitarbeiter<sup>8</sup> in die gesuchten bicycli-

schen Basen überführt wurden. Auch aus Tetrahydro-2-furyl-amine konnte man durch Einwirkung von Bromwasserstoffsäure entstehende 1,4-Dibromamine durch zweifache intramolekulare Alkylierung<sup>9</sup> glatt in die bicyclischen Basen überführen.

In Fortsetzung unserer Arbeitsrichtung möchten wir in der vorliegenden Mitteilung die einfachen Synthesen des Pyrrolizidin-3-carbonsäureesters, des 3-Oxymethyl-pyrrolizidins, des Indolizidin-5-carbonsäureesters und des 5-Oxymethyl-indolizidins beschreiben.

Diese Verbindungen wurden auf folgendem Reaktionsweg gewonnen: Die als Ausgangsmaterial, für die Synthesen erwähnten Pyrrolizidin-derivaten, verwendete 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure (I) wurde aus 3-(Tetrahydro-2-furyl)-propanol über 3-(Tetrahydro-2-furyl)-propylchlorid und entsprechenden Nitril hergestellt.

Durch der Bromierung der 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure (I) mit Brom und rotem Phosphor und anschliessender Behandlung mit Methanol entsteht 2-Brom-4-(tetrahydro-2-furyl)-buttersäuremethylester als ein Gemisch von bromhaltigen Stoffen, die durch Destillation nicht getrennt werden konnten. Aus den so erhaltenen uneinheitlichen Bromester wurde mittels trockenen Bromwasserstoff in methanolische Lösung der ölige 1,4,7-Tribromheptan-carbonsäuremethylester (II) erhalten, der mit methylalkoholischem Ammoniak in Pyrrolizidin-3-carbonsäure cyclisiert werden konnte. Dieselbe wurde als Methylester III von Sdp. 111—112°/14 isoliert und weiter durch das gut kristallisierende Hydrochlorid charakterisiert. Aus dem Methylester III wurde mit Lithiumaluminiumhydrid das 3-Oxymethyl-pyrrolizidin (IV) als Oel erhalten, das ein kristallisierende Hydrochlorid lieferte.

Durch analoge Reaktionsfolge wurde aus 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäure der Indolizidin-5-carbonsäuremethylester (VII) und das 5-Oxymethyl-indolizidin (VIII) gewonnen.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

#### 1,4,7-Tribromheptan-carbonsäuremethylester (II)

12,7 g 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure wurden mit 1,26 g rotem Phosphor vermischt und mit 32 g Brom bromiert. Es wurde 4 Stunden auf 100° erhitzt und das überschüssige Brom entfernt. Der Rückstand wurde in 20 ccm absolutem Methanol gelöst, filtriert, mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und das abgeschiedene dunkle Oel mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden mit Bisulfit-, Soda-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand (23,6 g) enthielt Gemisch von bromhaltigen Stoffen die durch Destillation nicht getrennt werden konnten.

10 g des so erhaltenen Rohproduktes wurden in 25 ccm absolutem Methanol gelöst und trockener Bromwasserstoff unter Kühlung so eingeleitet, dass die Temperatur nicht über 50° stieg. Nachdem Sättigung mit Bromwasserstoff erreicht wird, wurde der Methanol im Vakuum verdampft, wobei der Tribromheptancarbonsäuremethylester als rotbrauner ölige Rückstand zurückblieb. Das Produkt konnten wir nicht ohne Zersetzung destillieren, es wurde darum gleich weiter verarbeitet. Ausbeute 9,7 g, 56,5% bezogen auf die 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure.

#### Pyrrolizidin-3-carbonsäuremethylester (1-Aza-bicyclo-[0,3,3]-octan-2-carbonsäuremethylester) (III)

6,7 g des 1,4,7-Tribromheptan-carbonsäuremethylester (II) wurde im 50 ccm Methanol gelöst, mit Ammoniak bei 0° gesättigt und 4 Stunden auf 130° im Bomben-

rohr erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der kristallinische Rückstand mit 100 ccm 5-proc. methanolische Salzsäure verestert. Nach 1-stündigen Kochen destillierten wir den Methanol ab und wiederholten mit neuer methanolischen Salzsäure die Veresterung. Das rohe Hydrochlorid des Esters wurde mit Chloroform überschichtet und der Ester mit Kaliumcarbonatlösung freigemacht. Die Chloroformlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgedampft. Destillation des Rückstands lieferte 1,3 g (45% d. Th.) an III als farbloses Öl vom Sdp. 111—112°/14.

Anal. 18,090 mg Sbst.: 42,18 mg CO<sub>2</sub>, 14,30 mg H<sub>2</sub>O  
 2,240 mg Sbst.: 0,167 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (29°, 756 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N (169,21) Ber.: C 63,87; H 8,94; N 8,27%  
 Gef.: C 63,63; H 8,84; N 8,38%

Das Hydrochlorid wurde durch Einleiten von HCl-Gas in eine ätherische Lösung des Esters erhalten. Aus abs. Alkohol farblose schwach hygroskopische quadratische Blättchen. Zur Analyse wurde bei etwa 80—100° und 0,2 mm sublimiert. Farblose Nadeln, Smp. 120—125°.

Anal. 2,520 mg Sbst.: 0,147 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 763 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>NCl (205,67) Ber.: N 6,81%  
 Gef.: N 6,70%

### 3-Oxymethyl-pyrrolizidin (2-Oxymethyl-1-aza-bicyclo-[0,3,3]-octan) (IV)

Zu einer Aufschlammung von 0,75 g LiAlH<sub>4</sub> in 25 ccm abs. Aether wurden unter Rühren 1,70 g Pyrrolizidin-3-carbonsäuremethylester gelöst und in 30 ccm abs. Aether eingetropfelt. Unter häftigen Rühren wurde noch 2 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann unter Eiskühlung überschüssiges LiAlH<sub>4</sub> mit Wasser zersetzt. Die ätherische Lösung wurde abgetrennt und die wasserige Lösung gut mit Aether gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Eindampfen der Aetherlösung wurde der ölige Rückstand im Vakuum destilliert, wobei 0,45 g (31,5% d. Th.) 3-Oxymethyl-pyrrolizidin bei 76—80°/16 als farblose Flüssigkeit überging. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Vakuum destilliert.

Anal. 3,150 mg Sbst.: 0,265 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (23°, 761 mm)  
 C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ON (141,21) Ber.: N 9,92%  
 Gef.: N 9,71%

Das Hydrochlorid wurde durch Einleiten von HCl-Gas in ätherische Lösung des 3-Oxymethylpyrrolizidins erhalten. Die Substanz ist hygroskopisch und lässt sich bei 100—120° unter 14 mm sublimieren.

Anal. 1,470 mg Sbst.: 0,098 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 763 mm)  
 C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>ONCl (177,67) Ber.: N 7,89%  
 Gef.: N 7,66%

### 1,4,8-Tribromoctan-carbonsäuremethylester (VI)

Die Verbindung wurde auf analoge Art dargestellt wie das niedrige Homologe II. Aus 55 g 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäure (V), 5 g rotem Phosphor, 128 g Brom und nachfolgende Behandlung mit Methanol bereitete Rohprodukt wurde in 220 ccm abs. Methanol gelöst und die Lösung mit trockener Bromwasserstoff gesättigt. Nach dem Aufarbeiten des Produktes erhielten wir 92,3 g, entsprechend einer Ausbeute von 70% bezogen auf die 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäure (V), des rohen Tribromsäureesters VI als rotbraunes nichtkristallisier- und nichtdestillierbares Öl zurück, das gleich weiter verarbeitet wurde.

### Indolizidin -5-carbonsäuremethylester (1-Aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan-9-carbonsäuremethylester) (VII)

15 g rohe 1,4,8-Tribromoctan-carbonsäuremethylesters (VI) in 115 ccm Methanol sättigten wir bei 0° mit Ammoniak und erhitzen die Lösung 4 Stunden im Autoklav auf 130—140°. Das Reaktionsprodukt wurde wie bei der Darstellung des Pyrrolizidin-3-carbonsäuremethylester beschrieben, weiter verarbeitet. Ausbeute 2,2 g (32% d. Th.)

eines farblosen basisch riechenden Oels Sdp. 124—130°/14. Das Analysenpräparat wurde nochmals im Vakuum destilliert Sdp. 125—126°.

Anal. 14,510 mg Sbst.: 34,79 mg CO<sub>2</sub>, 11,92 mg H<sub>2</sub>O  
 3,370 mg Sbst.: 0,235 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (28°, 752 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>N (183,24) Ber.: C 65,54% H 9,35% N 7,64%  
 Gef.: C 65,43% H 9,19% N 7,88%

*Hydrochlorid des Esters VII* wurde mit HCl-Gas aus ätherische Lösung des Esters erhalten.

Zur Analyse wurde bei etwa 120—132° und 14 mm sublimiert. Farblose ziemlich hygroskopische Nadeln. Smp. 117—120° (zugeschmolzene Kapillare).

Anal. 2,110 mg Sbst.: 0,127 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26°, 757 mm)  
 C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>NCl (219,05) Ber.: N 6,37%  
 Gef.: N 6,84%

#### 5-Oxymethyl-indolizidin (9-Oxymethyl-1-aza-bicyclo-[0,3,4]-nonan) (VIII)

Aus 1,6 g Indolizidin-5-carbonsäuremethylester (VII) wurde auf üblichem Wege mit 0,75 g Lithiumaluminiumhydrid im Aether zu 5-Oxymethyl-indolizidin (VIII) reduziert. Ausbeute 0,5 g (35% d. Th.) eines farblosen Oels, Sdp. 109—114°/16.

Das Analysenpräparat wurde nochmals im Vakuum destilliert.

Anal. 3,680 mg Sbst.: 0,333 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (29°, 752 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>ON (155,23) Ber.: N 10,31%  
 Gef.: N 10,12%

*Hydrochlorid* aus ätherische Lösung mit HCl-Gas. Sehr hygroskopische Kristalle. Zur Analyse wurde bei 204—215°/14 sublimiert.

Anal. 4,390 mg Sbst.: 0,279 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 754 mm)  
 C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>ONCl (191,68) Ber.: N 7,30%  
 Gef.: N 7,22%

Die Mikroanalysen wurden in unserer Mikroanalytischen Abteilung von Frhn. E. Jaeger ausgeführt.

#### LITERATUR

1. R. Seiwert, *Arhiv kem.* **23** (1951) 77.
2. R. Seiwert, *Arhiv kem.* **24** (1952) 21.
3. R. Seiwert, und B. Oreščanin-Majhofer, *Arhiv kem.* **24** (1952) 53.
4. B. Oreščanin-Majhofer und R. Seiwert, *Monatsh.* **83** (1952) 1288.
5. B. Oreščanin-Majhofer und R. Seiwert, *Arhiv kem.* **25** (1953) 131.
6. B. Oreščanin-Majhofer und R. Seiwert, *Monatsh.* **84** (1953) 777.
7. K. Arh-Lipovac und R. Seiwert, *Monatsh.* **84** (1953) 998.
8. V. Prelog, D. Kolbach, E. Cerkovnikov, A. Režek und M. Piantanida, *Liebigs Ann. Chem.* **532** (1937) 69.
9. Nach V. Prelog, E. Cerkovnikov, und G. Ustricev, *Liebigs Ann. Chem.* **535** (1938) 37.

#### IZVOD

#### Sinteze u redu pirolicidina i indolicidina

R. Seiwert i S. Djokić

Polazeći od 4-(tetrahydro-2-furil)-maslačne kiseline (I) i 5-(tetrahydro-2-furil)-valerijanske kiseline (V) dobiveni su bromiranjem s bromom i crvenim fosforom i naknaunim obrađivanjem metanolom esteri 2-brom-(tetrahydro-2-furil)-kiselina u smjesi s više bromiranim spojevima. Tako dobiveni esteri bromkiselina prevedeni su s bromovodikom u odgovarajuće estere tribromkiselina II i VI, iz kojih su onda grijanjem s metanolnim amonijakom dobiveni metilni ester pirolicidin-3-karbonske

kiseline (III) i metilni ester indolicidin-5-karbonske kiseline (VII). Redukcijom estera III i VII s litijevim aluminijevim hidridom priređeni su iz III 3-oksimetilpirolicidin (IV) i iz VIII 5-oksimetilindolicidin (VIII).

ISTRAŽIVAČKI INSTITUT »PLIVA«  
TVORNICA FARMACEUTSKIH I KEMIJSKIH PROIZVODA

Primljeno 5. srpnja 1957.

I  
III. BIOKEMIJSKI ODJEL  
»INSTITUT »RUDJER BOŠKOVIĆ«  
ZAGREB