

CCA - 60

547.747

Zur Darstellung der 4-(Pyrrolidyl-2)-buttersäure, der 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäure und des 1-Aza-bicyclo-[0,3,5]-decans*

S. Djokić und R. Seiwert

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

Eingegangen am 11. Mai 1957.

Ausgehend von 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (I) und 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäureäthylester (II) werden durch Aufspaltung des Tetrahydrofuranrings mit Bromwasserstoff die entsprechenden Dibromester (II, V) erhalten. Durch nachfolgendes Erhitzen mit methylalkoholischem Ammoniak werden 4-(Pyrrolidyl-2)-buttersäure und 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäure als Ester (III, VI) dargestellt. Ferner wird eine neue Synthese des 1-Aza-bicyclo-[0, 3, 5]-decans (VIII) beschrieben.

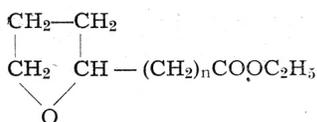
Im Zusammenhang mit theoretischen und pharmakologischen Studien in der Pyrrolidin-Reihe entwickeln wir ein Verfahren zur Herstellung der bisher noch unbekanntenen 4-(Pyrrolidyl-2)-buttersäure und der 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäure und fanden als geeignetes Ausgangsmaterial den 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester, der uns auch für andere Synthesen diente¹, sowie den 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäureäthylester².

Der 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (I) wurde durch Einleiten von Bromwasserstoff in alkoholischer Lösung in den 1,4-Dibromoctansäureäthylester-8 (II) umgewandelt, welcher mit methylalkoholischem Ammoniak die 4-(Pyrrolidyl-2)-buttersäure gab. Die Säure wurde als Ester (III) und als Hydrochlorid erhalten und in dieser Form analysiert.

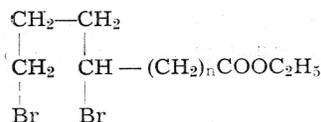
Die Synthese der 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäure geht aus von dem 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäureäthylester (IV), der nach A. Hinz, G. Meyer und G. Schücking² leicht gewonnen werden kann, durch die Hydrierung des 4-Furfuryliden-crotonsäureäthylesters mit Raney-Ni bei 120° und cca 100 atü H₂-Druck. Durch Aufspaltung des Tetrahydrofuranrings mit Bromwasserstoff nach H. Pommer³ entstand 1,4-Dibromnonansäureäthylester (V), der mit methylalkoholischem Ammoniak, bei 120—130°, den 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäureäthylester (VI) als Hauptprodukt gab. Bei der Destillation des Esters entstand, unter teilweise Alkoholabspaltung, als Nebenprodukt 1-Aza-bicyclo-[0, 3, 5]-decanon-10 (VII). Dieses Lactam wurde auch durch Erhitzen des 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäureäthylester (VI) auf 220° erhalten. Zur weiteren Charakterisierung reduzierten wir das Lactam mit Lithiumaluminiumhydrid. Das aus Benzol umgelöste Pikrat des Reduktionsproduktes schmolz bei 211—

* Auszug aus der Dissertation S. Djokić, in Vorbereitung.

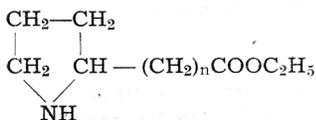
213^o und gab mit dem von V. Prelog und R. Seiwert⁴ bereiteten Pikrat des 1-Aza-bicyclo-[0, 3, 5]-decans (VIII) keine Depression. So haben wir bei synthetischen Versuchen in der Reihe des Pyrrolidins auch einen einfachen Weg zur Darstellung des 1-Aza-Bicyclo-[0, 3, 5]-decans gefunden.



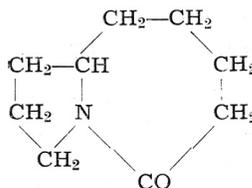
I n = 3; II n = 4



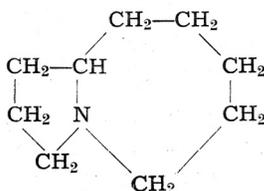
II n = 3; n = 4



III n = 3; VI n = 4



VII



VIII

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

1-4-Dibrom-octansäureäthylester-8 (II)

6 g 4-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäureäthylester (I) wurden in 15 ccm abs. Alkohol gelöst und trockener Bromwasserstoff eingeleitet. Nach kurzer Zeit begann sich das Reaktionsgemisch zu erwärmen. Nun wurde mit kaltem Wasser von Zeit zu Zeit so gekühlt das die Temperatur 45^o nicht überschritt. Nachdem die Sättigung mit Bromwasserstoff auch bei Zimmertemperatur erreicht wird, wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, dem Rückstand Eiswasser zugesetzt, und das sich abscheidende schwere dunkle Oel mit Aether extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser, Bicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der so erhaltene dunkelbraune Rückstand, wurde im Vakuum destilliert. Die Hauptfraktion bestand aus einem schweren farblosen, beim Stehen am Licht sich langsam braun verfärbenden Oel, Sdp. 98—99^o/0,08, Ausbeute 8,2 g (79% d. Th.)

Anal. 14,030 mg Sbst.: 18,66 mg CO₂, 6,59 mg H₂O
C₁₀H₁₈O₂Br₂ (330,08) Ber.: C 36,38; H 5,49%
Gef.: C 36,29; H 5,25%

4-(Pyrrolidyl-2)-buttersäureäthylester (III)

4,7 g des Dibromsäureesters (II) wurden mit cca 50 ccm 20-proc. methylalkoholischen Ammoniak 3 Stunden auf 120—130^o im Bombenrohr erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und der Rückstand mit 100 ccm

5-proc. alkoholischer Salzsäure verestert. Nach 1-stündigen Kochen destillierten wir den Alkohol ab und wiederholten mit neuer alkoholischer Salzsäure die Veresterung. Das rohe Hydrochlorid des Esters wurde mit Chloroform überschichtet und der Ester mit Kaliumcarbonatlösung frei gemacht. Die Chloroformlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand einer Destillation im Vakuum unterworfen. Wir erhielten 1,85 g (70% d. Th.) der farblosen Ester-base. Sdp. 138—140°/12.

Anal. 3,903 mg Sbst.: 0,255 cm³ N₂ (19°, 763 mm)
 C₁₀H₁₉O₂N (185,25) Ber.: N 7,57%
 Gef.: N 7,66%

Das Hydrochlorid der 4-(Pyrolidyl-2)-buttersäure wurde durch Abdampfen des Esters mit Salzsäure erhalten. Es bildet weisse sublimierbare Kristalle, die sich aus Wasser und Aceton umkristallisieren lassen. Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert und im Vakuum sublimiert; lange farblose Nadeln, Schmp. 120—123°.

Anal. 7,794 mg Sbst.: 0,529 cm³ N₂ (19°, 747 mm)
 C₈H₁₆O₂NCl (177,66) Ber.: N 7,89%
 Gef.: N 7,79%

5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäureäthylester (VI)

20 g 1,4-Dibromnonansäureäthylester-9** (V) in 200 ccm Methylalkohol sättigten wir bei 0° mit Ammoniak und erhitzen die Lösung 3 Stunden im Autoklav auf 120—130°. Das Reaktionsprodukt wurde, wie bei der Darstellung des 4-(Pyrrolidyl-2)-buttersäureäthylester beschrieben, weiter verarbeitet. Die Chloroformlösung wird getrocknet und nach dem Abdampfen des Chloroforms im Vakuum destilliert. Fraktion I. Sdp. 85—86°/0,8 ist nach der Analyse 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäureäthylester. Farblose Flüssigkeit. Ausbeute 5,8 g (52% d. Th.)

Anal. 4,690 mg Sbst.: 0,304 cm³ N₂ (25°, 754 mm)
 C₁₁H₂₁O₂N (199,28) Ber.: N 7,03%
 Gef.: N 7,36%

Zur weiteren Identifizierung wurde das Hydrochlorid der 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäure hergestellt und aus Wasser + Aceton umkristallisiert. Zur Analyse wurde im Vakuum sublimiert. Schmp. 164—166°.

Anal. 3,360 mg Sbst.: 0,206 cm³ N₂ (29°, 754 mm)
 C₉H₁₈O₂NCl (207,69) Ber.: N 6,74%
 Gef.: N 6,87%

Die Fraktion II. Sdp. über 100°/0,8 erstarrte teilweise kristallin beim Abkühlen und wurde mit wenig Aether ausgewaschen, getrocknet und durch Misch-Schmp. als (VII) identifiziert.

1-Aza-bicyclo-(0, 3, 5)-decanon-10 (VII)

Der Pyrrolidylvaleriansäureäthylester (VI) wurde 2 Stunden auf 220° erhitzt. Der kristalline Rückstand wurde mit Aether ausgewaschen (verlustreich) getrocknet und im Vakuum sublimiert. Farblose Nadelchen, Schmp. 162—165°.

Anal. 2,690 mg Sbst.: 0,216 cm³ N₂ (30°, 755 mm)
 C₉H₁₅ON (153,22) Ber.: N 9,14%
 Gef.: N 8,98%

Das Lactam liess sich durch Erhitzen mit verd. Salzsäure leicht aufspalten, wobei sich ein sublimierbares Hydrochlorid bildete. Schmp. 162—165°, im Misch-

** Aus 5-(Tetrahydro-2-furyl)-valeriansäureäthylester in alkoholischer Lösung durch Einleiten von Bromwasserstoff³.

Schmp. mit dem oben beschriebenen Hydrochlorid der 5-(Pyrrolidyl-2)-valeriansäure keine Depression.

1-Aza-bicyclo-(0, 3, 5)-decan (VII)

0,042 g Lactam in 80 ccm abs. Aether wurde zu 0,026 g LiAlH_4 — Lösung in 15 ccm abs. Aether getropft und zum Sieden erhitzt. Nach 2 Stunden ist die Reduktion beendet. Die ätherische Lösung wird vorsichtig mit 15 ccm Wasser versetzt und mit verd. KOH alkalisiert. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Aether ausgeschüttelt und die vereinigten ätherischen Lösungen mit Na-metall getrocknet. Nach dem Abdampfen des Aethers erhält man die piperidinartig sieschende Flüssigkeit. Das Pikrat, aus Benzol umgelöst, schmolz bei 211—213° und gab mit dem von V. Prelog und R. Seiwert⁴ bereiteten Präparaten keine Depression.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Ing. N. Manger) ausgeführt.

LITERATUR

1. K. Arch-Lipovac und R. Seiwert, *Monatsh.*, **84** (1953) 992.
2. A. Hinz, G. Meyer und G. Schücking, *Ber.*, **76** (1943) 676.
3. H. Pommer, *Liebigs Ann. Chem.* **579** (1953) 64.
4. V. Prelog und R. Seiwert, *Ber.*, **72 B** (1939) 1639.

IZVOD

Priprava 4-(pirolidil-2)-maslačne kiseline, 5-(pirolidil-2)-valerijanske kiseline i 1-aza-biciklo-[0, 3, 5]-dekana

S. Đokić i R. Seiwert

Polazeći od etilnog estera 4-(tetrahydro-2-furil)-maslačne kiseline (I) i etilnog estera 5-(tetrahydro-2-furil)-valerijanske kiseline (IV) dobiveni su, cijepanjem tetrahydrofuranskog prstena s bromovodikom, odgovarajući dibromesteri (II, V). Nastavljenim grijanjem tih estera s metilalkoholnim amonijakom priređeni su esteri 4-(pirolidil-2)-maslačne kiseline i 5-pirolidil-2) valerijanske kiseline (III, VI). Opisana je i nova sinteza 1-aza-biciklo-[0,3,5]-dekana (VIII).

ISTRAŽIVAČKI INSTITUT »PLIVA«
TVORNICA FARMACEUTSKIH I KEMIJSKIH PROIZVODA

I
INSTITUT »RUĐER BOŠKOVIĆ«
III. BIOKEMIJSKI ODJEL
ZAGREB

Primljeno 11. svibnja 1957.