

O novoj sintezi 2-metil-pirolidina (3-Metil-1-aza-biciklo-[3,3,0]-oktana)

B. Oreščanin-Majhofer i R. Seiwerth

Istraživački odjel tvornice »Pliva«, Zagreb

Primitljeno 6. augusta 1953.

Polazeći iz lako pristupačnog 2-metil-3-(tetrahydro-2-furil)-propanola pripremljen je u relativno dobrom iskorištenju i na jednostavan način 2-metil-pirolidin.

2-metil-pirolidin pripremio je prvi puta Menšikov¹. Djelovanjem natrijeva hipobromita na 2-izobutil-pirolidin dobio je najprije N-bromamin, koji je grijanjem s koncentriranom sumpornom kiselinom preveo u traženu bazu.

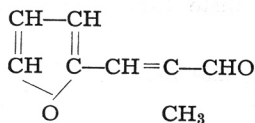
Kasnije su Clemo i Melrose² opisali jednu sintezu 2-metil-pirolidina. Preko duljeg niza međuprodukata dobili su tercijarnu bazu. Priređeni pikrat razlikovao se dosta po talištu od pikrata, što ga je pripremio Menšikov.

Dalje dvije sinteze 2-metil-pirolidina pripravili su u novije vrijeme Leonard i suradnici³. Primjenjivanjem metode reduktivne ciklizacije na ester α -metil- γ -nitropimelinske kiseline i na ester (2-pirilmetil)-metil-malonske kiseline dobili su u oba slučaja bazu, koja po svojim svojstvima i talištu pikrata odgovara bazi priređenoj od Menšikova.

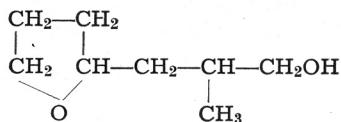
U vezi s našim prijašnjim radovima i pošto smo polazeći iz tetrahydro-2-furil-karbinola, koji predstavljaju lako pristupačan i pogodan ishodni materijal, na jednostavan način proveli sinteze nekih bicikličkih amina, pokušali smo analognim načinom pripremiti i 2-metil-pirolidin.

Za tu sintezu potrebni 2-metil-3-(tetrahydro-2-furil)-propanol-(1) dobiven je u dobrom iskorištenju katalitičkom redukcijom 2-metil-3-(2-furil)-akroleina, koji je priređen iz furfurola i propionaldehida. Iz dobivenog alkohola je onda bez teškoća dobivena tražena baza analognim putem (formule I—IV), kojim smo proveli i sinteze drugih bicikličkih amina⁴.

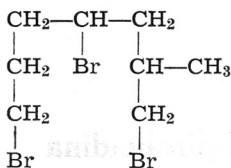
Dobiveni 2-metil-pirolidin karakteriziran je svojim fizikalnim svojstvima, kao i svojstvima i analizama pikrata i pikrolonata, koja se podudaraju s podacima navedenim od Menšikova¹ i Leonarda i suradnika³.



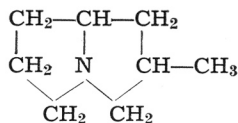
I.



II.



III.



IV.

EKSPERIMENTALNI DIO

2-Metil-3-(tetrahidro-2-furil)-propanol-(1) (II). Ishodni spoj za dobivanje potrebnog alkohola, 2-metil-3-(2-furil)-akrolein, pripremljen je prema propisu za dobivanje 2-etil-3-(2-furil)-akroleina³. (Vrelište 120—125° kod 12 mm. Iskorištenje 93% teorije).

Redukcija dobivenog nezasićenog aldehida provedena je u autoklavu kod povišene temperature i tlaka uz Raney-nikel kao katalizator.

55 g svježe predestiliranog 2-metil-3-(2-furil)-akroleina otopljeno je u 100 ccm aps. alkohola i hidrirano uz dodatak 10 g Raney-nikela najprije 10 sati kod sobne temperature, a zatim 8 sati kod 170° i tlaka preko 100 atmosfera. Nakon destilacije produkta dobivenog hidriranjem dobiveno je 35 g alkohola s vrelištem kod 115° kod 10 mm. Iskorištenje 60% teorije.

2-Metil-1,4,7-tribrom-heptan (III). 15 g 2-metil-3-(tetrahidro-2-furil)-propanola otopljeno je u 150 ccm ledene octene kiseline i uvedena je struja suhog HBr najprije u hladnom do zasićenja, a zatim 3 sata kod 100°. Nakon toga je otapalo uklonjeno u vakuumu, a ostatak je otopljen u benzenu. Benzenski je sloj ispran vodom, razrijeđenom otopinom sode i ponovo vodom. Suši se nad CaCl₂. Pošto se otapalo otparilo, ostatak se frakcionira u vakuumu. Glavni dio destilira kod 112° i 0,6 mm. Bezbojno ulje, netopljivo u vodi i alkoholu. Iskorištenje 32 g (89% teorije).

110,4 mg tvari: 176,4 mg AgBr

C₈H₁₅Br₃ (350,96)

Rač. Br 68,31%

Nađ. Br 67,99%

2-Metil-pirolididin (3-Metil-1-aza-biciklo-[3,3,0]-oktan) (IV). 10 g 2-metil-1,4,7-tribrom-heptana grijano je s metilalkoholnim amonijakom u autoklavu 4 sata kod 140°. Reakcioni produkt je obrađen analogno, kako je to opisano u prošlim radovima⁴. Nakon obrade s benzensulfokloridom predestilirana je tercijsna baza s vodenom parom. Destilat je trošio 37 ccm n/2 HCl. Baza je zatim izolirana na uobičajeni način. Sušena je sa NaOH i metalnim natrijem i, pošto se otapalo otparilo, predestilirana kod 52° i 10 mm; n_D²⁰ 1,4619 (Leonard i sar. 1,4613 i 1,4602). Iskorištenje 2,3 g (65% teorije).

Pikrat kristalizira u žutim iglicama. Za analizu je prekrizaliziran iz metanola. Talište 183° (Menšikov 182—184°; Leonard i sur. 184—5° i 183—4°). Sušeno 3 sata u visokom vakuumu kod 100°.

3,549 mg tvari: 0,52 ccm N₂ (35⁰, 751)

C₁₄H₁₈O₇N₄ (354,32)

Rač. N 15,81%

Nađ. N 15,74%

Pikrolonat je prekrizaliziran iz metanola. Talište 153° (Leonard i sur. 153°). Sušeno 3 sata u visokom vakuumu kod 100°.

3,420 mg tvari: 0,56 ccm N₂ (26⁰, 752)

C₁₈H₂₃O₅N₅ (389,4)

Rač. N 17,99%

Nađ. N 18,16%

Analize je izveo Ing. Manger u našem mikroanalitičkom laboratoriju.

LITERATURA

1. G. P. Menšikov, *Ber.* **69** (1936) 1802.
2. G. R. Clemon i T. A. Melrose, *J. Chem. Soc.* **1942**, 4246; *C. A.* **36** (1952) 6532.
3. N. J. Leonard i G. L. Shoemaker, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 1760.
N. J. Leonard i E. H. Burk jr., *J. Am. Chem. Soc.* **72** (1950) 2543.
4. R. Seiwert, *Arhiv kem.* **23** (1951) 77; **24** (1952) 21; R. Seiwert i B. Oreščanin-Majhofer, *Arhiv kem.* **24** (1952) 53; B. Oreščanin-Majhofer i R. Seiwert, *Monatsh.* **83** (1952) 1298; **84** (1953) 777; K. Lipovac-Arch i R. Seiwert, Über δ -Conicein, *Monatsh.*, im Druck.
5. A. Hinz i G. Meyer, *Ber.* **76** (1943) 682.

ZUSAMMENFASSUNG

Über eine neue Synthese von 2-Methyl-Pyrrolizidin (3-Methyl-1-aza-bicyclo-[3,3,0]-octan)

B. Oreščanin-Majhofer und R. Seiwert

Ausgehend von dem leicht zugänglichen 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-furyl)-propanol wurde in relativ guter Ausbeute und auf einfache Weise 2-Methyl-pyrrolizidin hergestellt. 15 g 2-Methyl-3-(tetrahydro-2-furyl)-propanol (II) in Eisessig gelöst, gaben mit HBr-Gas bei 100° in 89%iger Ausbeute das 2-Methyl-1,4,7-tribromheptan (Sdp._{0,6} 112°) (III), welches dann mit methyl-alkoholischem Ammoniak bei 140° behandelt, 2-Methyl-pyrrolizidin (IV) in 65%iger Ausbeute ergab. Die Eigenschaften und die Schmelzpunkte des Pikrates (183°) und Pikrolonates (153°) der Base stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten überein^{1,3}.

FORSCHUNGSINSTITUT
DER FABRIK »PLIVA«
ZAGREB, KROATIEN

Priljeno 6. augusta 1953.