

O sintezi 1-metil-pirolidina (4-metil-1-aza-biciklo-[3,3,0]-oktana)

R. SEIWERTH i B. OREŠČANIN-MAJHOFER

U vezi s našim radovima^{1) 2)} na sintezi nekih bicikličkih amina s dušikom na mjestu razgranjenja iz tetrahidro-furilnih alkohola, proveli smo sintezu 1-metil-pirolidina (I).

1-metil-pirolidin zauzima u kemiji alkaloida vidno mjesto, jer je dobiven kao odgradni produkt čitavog niza alkaloida nađenih u *Senecio*, *Heliotropium*, *Crotalaria* i drugim rodovima, u optički aktivnoj formi, koja je nazvana l-heliotridan. G. P. Menšikov³⁾ je prvi ukazao na to, da je heliotridan 1-metil-pirolidin, a R. Adams E. F. Rogers⁴⁾ su daljnim pokusima potvrdili tu konstituciju. U novije doba su G. P. Menšikov i G. M. Borodina⁵⁾ prepostavili, da je l-pseudoheliotridan iz alkaloida *Trahanthus korolkovi* vjerojatno diastereoizomer l-heliotridana, što su N. J. Leonard i D. L. Felley⁶⁾ pokusima i potvrdili.

Prvu sintezu 1-metil-pirolidina proveo je G. P. Menšikov⁷⁾ ciklizacijom N-brom-2-sek. butil-pirolidina s konc. sumpornom kiselinom u tako lošem iskorištenju, da ga je mogao karakterizirati samo pomoću njegovog pikrata. V. Prelog i E. Zalán⁸⁾ su ga sintetizirali iz 1,7-dibrom-4-amino-3-metil-heptan-hidrobromida dvostrukim intramolekularnim alkiliranjem, i opazili su stvaranje samo jednog od dvaju očekivanih diastereoizomernih racemata i nazvali ga »d,l-heliotridan«⁹⁾. N. J. Leonard i D. L. Felley¹⁰⁾ su pripravili taj produkt reduktivnom ciklizacijom dietilnog estera β-metil-γ-nitro-pimelinske kiseline, a kasnije i reduktivnom ciklizacijom dietilnog estera α-karbetoksi-β-metil-γ-nitro-pimelinske kiseline, kao i reduktivnom ciklizacijom dietilnog estera β-acetoksimetil-γ-nitropimelinske kiseline.

Kromatografijom preko aktiviranog aluminijskog oksida i frakcioniranom destilacijom podijelili su dobiven 1-metil-pirolidin u racemične

¹⁾ R. Seiwerth, Arhiv za kem., 23 (1951) 77.

²⁾ R. Seiwerth, O jednostavnoj sintezi 1-aza-biciklo-[5,3,0]-dekana, Arhiv za kem., 24 (1952) 21.

³⁾ S. Bezzì, A. Cocco, Atti ist. Veneto Sci. Pt. 2, 106 (1948) 75. C. A. 44 (1950) 5826.

⁴⁾ R. Adams i E. F. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 63 (1941) 228.

⁵⁾ G. P. Menšikov i G. M. Borodina, C. A., 40 (1946) 2141; *Ж.* 16 (1946) 1311.

⁶⁾ N. J. Leonard i D. Felley, J. Am. Chem. Soc., 72 (1950) 2537.

⁷⁾ G. P. Menšikov, Chem. Zentr., 1939, I, 2780.

⁸⁾ V. Prelog i E. Zalán, Helv. Chim. Acta, 27 (1944) 531.

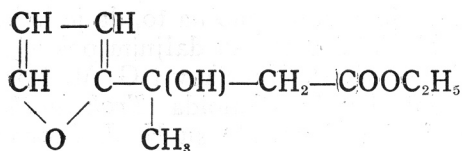
⁹⁾ prema talištu pikrata (234—236°) i pikrolonata (162—163°) zaključili su N. J. Leonard i D. L. Felley⁶⁾ da 1-metil-pirolidin sintetiziran po V. Prelogu i E. Zalánu nije »d,l-heliotridan«, nego vjerojatno uglavnom d,l-pseudoheliotridan.

¹⁰⁾ N. J. Leonard i D. L. Felley, J. Am. Chem. Soc., 71 (1949) 1758.

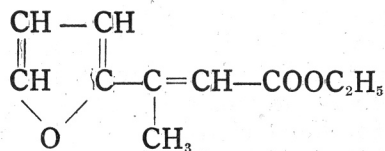
forme, d,l-heliotridan i d,l-pseudoheliotridan. Posljedna forma prevladava u toj smjesi.

Za pripravu potrebnog ishodnog materijala za našu sintezu 1-metil-pirolidina upotrebljen je slijed reakcija prikazan formulama II — V. 2-acetilfuran kondenziran je sa cinkom i esterom brom-octene kiseline i dobiven je etilni ester β -oksi- β -(2-furil)-maslačne kiseline (II), koji je dehidratiziran kuhanjem s otopinom oksalne kiseline. Nezasićeni ester (III) je preveden hidriranjem uz Raney-nikel u zasićeni ester (IV), a taj je reduciran s natrijem i aps. alkoholom u γ -(tetrahidro-2-furil)-butanol (V).

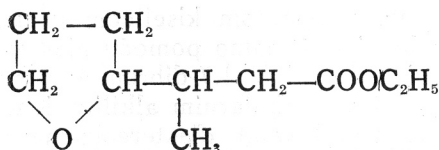
Sinteza 1-metil-pirolidina polazeći iz γ -(tetrahidro-2-furil)-butanola daje se jednostavno provesti. Djelovanjem dimljive bromovodične kiseline preveden je taj alkohol u 3-metil-1,4,7-tribrom-heptan (VI), iz kojeg je s metilalkoholnim amonijakom po V. Prelođu i sar.¹¹⁾ dobivena tražena baza u 40% -tnom iskorištenju. Prema talištu pikrata (241—241,5^o) i pikrolonata (153)¹²⁾ dobivene baze može se zaključiti, da našom sintezom pretežno nastaje d,l-heliotridan.



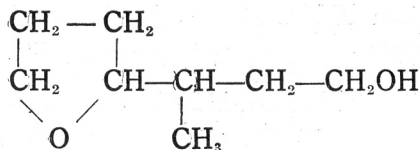
II.



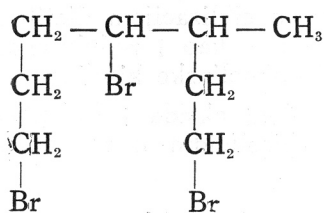
III.



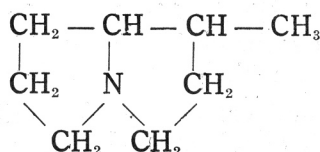
IV.



V.



VI.



I.

EKSPERIMENTALNI DIO¹³⁾

Etilni ester β -oksi- β -(2-furil)-maslačne kiseline (II), 26 g 2-acetilfurana, 47,5 g etilnog estera brom-octene kiseline, 178 ccm benzena i 19 g

¹¹⁾ V. Prelog i Cerkovnikov, Ann., 525 (1936) 292; 532 (1937) 83; V. Prelog i sar., Ann., 532 (1937) 69.

¹²⁾ N. J. Leonard i D. L. Felley^o) navode za pikrat d,l-heliotridana talište kod 243—244^o (raspad), a za pikrolonat talište kod 152—154^o (raspad).

¹³⁾ Tališta su korigirana.

cinkove pilovine ugrijano je oprezno uz snažno miješanje do početka reakcije. Nakon završetka burne reakcije, grijano je još 1 sat uz povratno hladilo. Reakcionoj smjesi dodan je led i razrijeđene sumporne kiseline do kisele reakcije. Benzenski je sloj odijeljen, a vodeni dobro izmućkan benzenom. Ujedinjeni benzenski ekstrakt opran je s otopinom natrijevog bikarbonata i sušen nad natrijevim sulfatom. Nakon otparenja benzena, ostatak je frakcionirano destilirano u vakuumu. Frakcija iznad 110° upotrijebljena je za pripremu nezasićenog estera, jer se već kod destilacije djelomično otepljuje voda.

Etilni ester β-(2-furil)-krotonske kiseline (III). Dobiveni sirovi ester oksikiseline grijan je 4 sata uz povratno hladilo s 250 ccm 6% -tne vodene otopine oksalne kiseline. Gotovo bistra otopina ekstrahirana je eterom i eterni ekstrakt, nakon pranja vodom, sušen nad natrijevim sulfatom. Eter je odestilirano, a ostatak je predestilirano u vakuumu. Dobiveno je 22 g bezbojnog nezasićenog estera s vrelištem 124—125° kod 10 mm. Iskorištenje 52% teorije.

9,91 mg tvari: 24,129 mg CO₂ i 6,62 mg H₂O
 C₁₀H₁₂O₃(180,2) Rač. C 66,65 H 6,71%
 Nađ. C 66,42 H 7,08%

Etilni ester β-(tetrahidro-2-furil)-maslačne kiseline (IV). 19 g etilnog estera β-(2-furil)-krotonske kiseline reducirano je 4 sata u otopini aps. alkohola (100 ccm) s 5 ccm Raney-nikela kod 170° i 110 atmosfera tlaka. Sadržaj autoklava je filtriran, alkohol odestilirano, a ostatak frakcionirano destilirano u vakuumu. Dobiveno je 16,5 g (84% teor.) bezbojnog ulja, ugodnog mirisa, koji podsjeća na jagode. T. v._{11 mm} 110—115°.

9,20 mg tvari: 21,620 mg CO₂ i 8,29 mg H₂O
 C₁₀H₁₈O₃(186,2) Rač. C 64,48 H 9,74%
 Nađ. C 64,13 H 10,08%

γ-(tetrahidro-2-furil)-butanol (V). 16 g etilnog estera β-(tetrahidro-2-furil)-maslačne kiseline otopljeno je u 200 ccm aps. alkohola (prema Lund-Bjerrum-u) i dodavano je u što kraćem vremenu 44 g natrija. Nakon završetka burne reakcije, kuhano je na uljnoj kupelji dok nije izreagirao sav natrij. Nakon toga je reakcionoj smjesi dodano 10 ccm vode i dalje grijano još 1 sat. Alkohol je odestilirano, a ostatak otopljen u malo vode. Vodena otopina je dobro izmućkana eterom uz dodatak kalijeveg karbonata. Eterna je otopina sušena nad kalijevim karbonatom, eter odestilirano, a ostatak frakcioniran. Dobiveno je 8,5 g (69% teor.) bezbojnog u vodi topivog ulja, s vrelištem između 120—127° kod 15 mm, koje je upotrebljeno za sljedeću reakciju.

3-metil-1,4,7-tribrom-heptan (VI). 5 g γ-(tetrahidro-2-furil)-butanola i 60 ccm 70% -tne bromovodične kiseline grijano je 5 sati u zataljenoj cijevi kod 100—110°. Smeđe obojeni uljasti sloj otopljen je u benzenu, benzenska otopina postepeno oprana vodom, otopinom sode i ponovo vodom i sušena nad kalcijevim kloridom. Frakcioniranjem u vakuumu dobiveno je 9,5 g (78% teor.) teškog bezbojnog ulja, koje stajanjem na zraku brzo potamni. T. v. 0,6 mm 145—150°.

122,4 mg tvari: 197,0 mg AgBr
 $C_8H_{15}Br_3(350,96)$

Rač. Br 68,31%
 Nađ. Br 68,49%

1-metil-piroligidin (4-metil-1-aza-biciklo-[3,3,0]-oktan) (I). 8 g 3-metil-1,4,7-tribrom-heptana otopljeno je u 150 ccm metilnog alkohola i grijano 4 sata kod 130° pod tlakom amonijaka od cca 5 atmosfera. Metilni alkohol s amonijakom predestilirana je grijanjem na vodenoj kupelji, a ostatak alkaliniziran s barijevim hidroksidom i hlapive baze predestilirane vodenom parom. Nakon obrade hlapivih baza s benzensulfoklorodom, tercijarna baza predestilirana je vodenom parom. Za neutralizaciju trošila je 18 ccm n/2 HCl, što je 40% teorije.

Otopina hidroklorida isparena je u vakuumu do suha i iz zaostalog kristaliničnog hidroklorida oslobođena je baza s konc. otopinom natrijeve lužine. Baza je izmučkana eterom. Eterna otopina sušena nad krutim NaOH, a kasnije nad metalnim natrijem. Nakon otparenja etera, baza je predestilirana kod 170—180° uljne kupelji.

Pikrat kristalizira iz etilnog alkohola u obliku dugih prizmatskih kristala s talištem kod 241—241,5° (raspad). Za analizu sušen je 2 sata u visokom vakuumu nad fosfornim pentoksidom kod 100°.

3,515 mg tvari: 0,479 ccm N₂ (24,8°, 746 mm)

$C_{14}H_{18}O_7N_4(354,32)$

Rač. N 15,81%
 Nađ. N 15,91%

Pikrolonat prekrystaliziran iz etilnog alkohola stvara kod brzog hlađenja nakupine sitnih igličastih kristala, a kod polaganog hlađenja duge igle s talištem kod 153°. Za analizu je sušen 2 sata u visokom vakuumu nad fosfornim pentoksidom kod 100°.

3,200 mg tvari: 0,513 ccm N₂ (24°, 745 mm)

$C_{18}H_{23}O_5N_5(389,4)$

Rač. N 17,99%
 Nađ. N 18,06%

Mikroanalize je izvela u Mikroanalitičkom laboratoriju Kemijskog instituta Medicinskog fakulteta u Zagrebu prof. M. Weinerth-Munk, pa joj se i ovim putem zahvaljujemo na susretljivosti.

LABORATORIJ ZA ORGANSKU SINTEZU
 INSTITUT ZA INDUSTRIJSKA ISTRAŽIVANJA
 ZAGREB

Primljeno 29. ožujka 1952.

ZUSAMMENFASSUNG

Über die Synthese von 1-Methyl-pyrrolizidin (4-Methyl-1-Aza-bicyclo-[3,3,0]-octan)

R. SEIWERTH und B. OREŠČANIN-MAJHOFER

Im Zusammenhang mit den Synthesen einiger 1-Aza-bicyclo-Verbindungen aus Tetrahydro-2-furyl-alkoholen^{1) 2)} als Ausgangsmaterial wird eine Herstellung von 1-Methyl-pyrrolizidin beschrieben. 2-Acetylfuran mit Zn und Bromessigsäure-äthylester kondensiert, gab β-Oxy-β-(2-furyl)-buttersäure äthylester (II). Oxyäure-äthylester wird dehydratisiert und der ungesättigte Ester (III), Sdp.₁₀ 124—5°, katalytisch mit Raney-Ni zum β-(Tetrahydro-2-furyl)-buttersäure-äthylester (IV), Sdp.₁₁ 110—115°, hydriert. Der gewonnene Ester wird mit Natrium und absolutem Alkohol zu γ-(Tetra-

hydro-2-furyl)-butanol (V), Sdp.₁₅ 120—127°, reduziert. Aus so hergesteltem Alkohol wird auf gewohnte Weise mit rauchender Bromwasserstoffsäure 3-Methyl-1,4,7-tribromheptan (VI), Sdp._{0,6} 145—150°, erhalten, welches dann mit methyl-alkoholischem Ammoniak bei 130—140° behandelt 1-Methyl-pyrrolizidin (I) in 40% iger Ausbeute ergab. Die Eigenschaften und die Schmelzpunkte des Pikrates (241—241,0°) und Pikrolonates (153°) der Base stimmen mit den für d,l-Heliotridan¹²⁾ angegebenen Werten überein. Es ist demnach anzunehmen, dass mit dieser Synthese überwiegend d,l-Heliotridan gebildet wird.

LABORATORIUM FÜR ORGANISCHE SYNTHES
INSTITUT FÜR INDUSTRIELLE FORSCHUNGEN
ZAGREB (KROATIEN)

Eingegangen am 29. März 1952.