

Die oxydative Aminierung und Wasserabspaltung IV hat demnach unter diesen Bildungsreaktionen die weitaus grösste Affinität.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS für die Unterstützung dieser Arbeit (Projekt 1284).

## SUMMARY

Thermodynamic functions of *trans*-crotononitrile are calculated statistically, based on microwave and vibrational data. Using thermochemical data, the thermodynamic values  $\Delta H^0$ ,  $\Delta S^0$  and  $\Delta G^0$  of four formation reactions of the molecule from simple compounds at 298°K are discussed.

Laboratorium für physikalische Chemie  
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich

## 71. Über Pyrrolizidinchemie

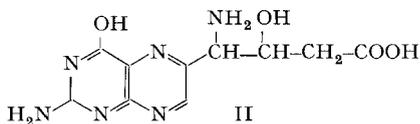
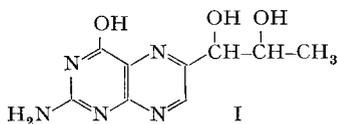
1. Mitteilung

### Darstellungsmethode von Benzpyrrolizidin und anschliessende Synthese von 1-Phenyl-1-amino-propanol-(2)

von M. Viscontini

(13. II. 61)

In der dritten Mitteilung der Arbeitsreihe über fluoreszierende Stoffe aus *Drosophila melanogaster* hatten wir gezeigt, dass dem aus *Drosophila melanogaster* isolierten Pterin HB<sub>2</sub> (Biopterin) nur eine der zwei Formeln I und II zugeteilt werden könnte<sup>1)</sup>. Sowohl die geringe Menge des uns zur Verfügung stehenden Produktes, als auch die Schwierigkeiten mit welchen Analysen von Pterinen verbunden sind, hatten uns damals nicht erlaubt zu beweisen, welche Formel richtig war, so dass wir synthetische Arbeiten aufnahmen mit dem Gedanken, dass Modellsubstanzen einen Einblick in die richtige Konstitution von HB<sub>2</sub> erlauben würden.



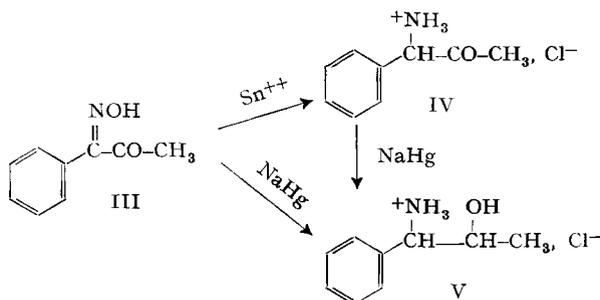
Eine interessante Modellsubstanz schien uns das *d,l*-(*erythro* oder *threo*)-1-Phenyl-1-amino-propanol-(2)-hydrochlorid (V) zu sein, das sich gegenüber Perjodsäure gleich wie das Pterin II verhalten sollte. Das Hydrochlorid V wurde schon von EMDE entweder aus 1-Isonitroso-1-phenyl-aceton (III), das zunächst zu *d, l*-1-Phenyl-1-amino-aceton-hydrochlorid (IV) reduziert wurde<sup>2)</sup>, oder durch direkte Reduktion von 1-Isonitroso-1-phenyl-aceton (III) synthetisiert<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> M. VISCONTINI, E. LOESER, P. KARRER & E. HADORN, *Helv.* 38, 2034 (1955).

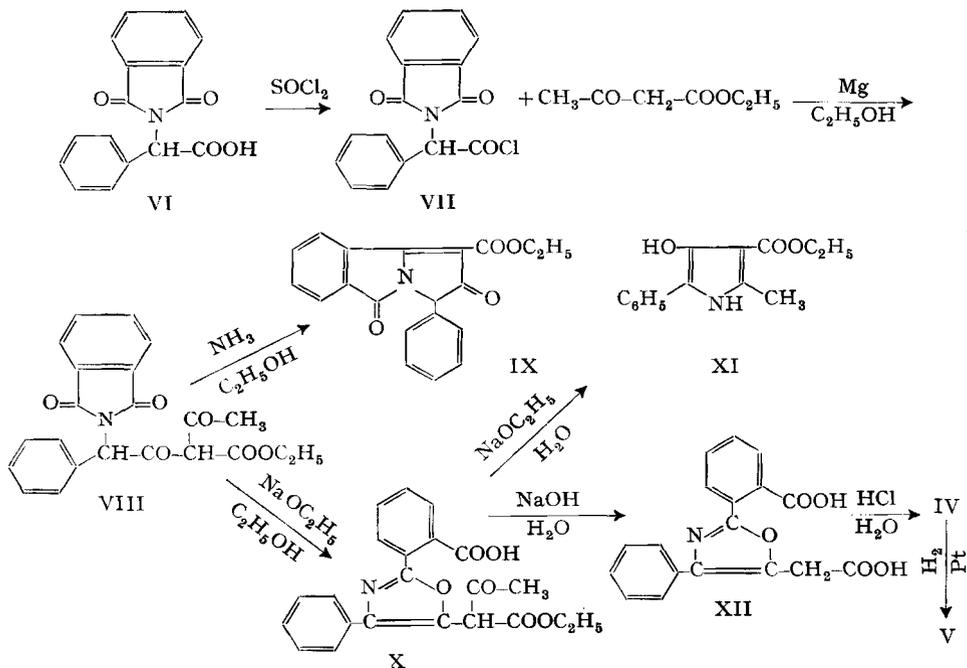
<sup>2)</sup> A. KOLB, *Liebigs Ann. Chem.* 291, 264 (1896).

<sup>3)</sup> H. EMDE, *Arch. Pharmaz.* 247, 130 (1909); H. EMDE & E. RUNNE, *ibid.* 249, 371 (1911).

Da wir ziemlich grosse Mengen dieses Phenyl-amino-propanols darstellen wollten, lag es nahe, auch hier die bewährte Methode der Synthese von  $\beta$ -Ketoestern, die wir in unserem Laboratorium entwickelt haben<sup>4)</sup>, anzuwenden. Wir benützten folgenden Reaktionsweg: N-Phtalyl-phenylglycin (VI) wurde mit  $\text{SOCl}_2$  in das Säurechlorid VII umgewandelt und dieses mit Acetessigester zum Acylacetessigester VIII kondensiert. Die Abspaltung der Acetylgruppe dieser Verbindung bot infolge der Anwesenheit des N-Phtalylrestes einige Schwierigkeiten.



Durch  $\text{NH}_3$ , das wir für die Abspaltung der Acetylgruppe bei empfindlichen Produkten vorgeschlagen haben, wurde zwar die Acetylgruppe abgespalten, aber die so freigesetzte Methylengruppe reagierte sogleich mit einer der beiden Amidfunktionen des Phtalimidrestes unter Bildung des rotgefärbten Benzpyrrolinderivates IX.



<sup>4)</sup> M. VISCONTINI & K. ADANK, *Helv.* 35, 1342 (1952); M. VISCONTINI & N. MERCKLING, *Helv.* 35, 2280 (1952).

Dieses neue heterocyclische Produkt schien uns interessant; im Hinblick auf die vielseitigen Möglichkeiten, die sich damit für die Synthese von neuen Heterocyclen eröffneten, haben wir seine Untersuchung in einem weiteren Arbeitskreis von Chemikern angegriffen und setzen sie fort. Von den erzielten Ergebnissen wird in der vorliegenden und in späteren Mitteilungen berichtet.

Im Ketoester VIII können sich je nach der Behandlung mit 1, 2 oder 3 Mol. Natriumäthylat, in Gegenwart oder in Abwesenheit von Wasser, verschiedene Umwandlungen vollziehen. Mit einem Mol. Natriumäthylat in absolutem Äthanol wird eine Amidfunktion des Phtalimidrestes hydrolysiert, und durch sofortige cyclisierende Wasserabspaltung entsteht ein Isomeres des Ketoesters VIII mit einer freien Carboxylgruppe, dessen Spektren eine heterocyclische Chromophorgruppe anzeigen.

Wir teilen diesem Isomeren die Struktur des Oxazols X zu. Mit zwei Mol. Natriumäthylat in Äthanolwasser behandelt, verliert das Oxazol X seinen Phtalsäurerest unter Bildung eines Produktes dem wir vorläufig die Struktur des Hydroxypyrrols XI zuschrieben. Behandlung von X mit 3 Mol. Natriumäthylat in wässrigem Äthanol führt unter hydrolytischer Abspaltung der Acetyl- und der Ester-Gruppe in guter Ausbeute zum neuen Oxazol XII mit zwei freien Carboxylresten.

Durch Hydrolyse mit 5 N HCl liefert das Oxazol XII das Oxazol *d,l*-1-Phenyl-1-amino-propanon-(2)-hydrochlorid (IV), das nach Reduktion mit H<sub>2</sub> und Pt zum *d,l*-1-Phenyl-1-amino-propanol-(2)-hydrochlorid, Smp. 169–170°, führt. Dieser Aminoalkohol enthält 2 asymmetrische Kohlenstoffatome, so dass zwei Racemate gebildet werden können. Unser Hydrochlorid scheint mit demjenigen von KOLB<sup>2)</sup>, Smp. 170–171°, identisch zu sein. Wir haben noch nicht untersucht, ob unser Produkt der *threo*- oder der *erythro*-Reihe angehört.

Wie zu erwarten war, wurde ein Mol Phenyl-amino-propanol V durch ein Mol Perjodsäure sehr rasch oxydiert. Nach der Oxydation konnte man durch Destillation 1 Mol. frei gewordenen NH<sub>3</sub> bestimmen. Bereits publizierte Versuche haben gezeigt, dass man nach der Oxydation von HB<sub>2</sub> mit Perjodsäure in der Lösung keine Spur von freiem NH<sub>3</sub> findet<sup>5)</sup>. Diese Beobachtungen schliessen für das HB<sub>2</sub>-Pterin die Struktur II aus und beweisen somit die Struktur eines 8-Dihydroxypropyl-pteridins I<sup>6)</sup>.

Unserer technischen Assistentin, Frau L. NÜSCHELER, danken wir bestens für ihre geschickte Mithilfe; bestens danken wir ferner auch dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die gewährte materielle Unterstützung, die diese Arbeit ermöglicht hat.

### Experimenteller Teil

*d,l*-N-Phenylglycin: Nach Organic Synthesis<sup>7)</sup> hergestellt.

*d,l*-N-Phtalyl-phenylglycin (VI): Synthetisiert nach ULRICH<sup>8)</sup>; wir kristallisierten zuerst aus Benzol und anschliessend aus Eisessig-Wasser (1:3) um; Smp. 174°; ULRICH gibt 168° an.

*d,l*-N-Phtalyl-phenylglycylchlorid (VII): Aus VI durch Behandlung mit SOCl<sub>2</sub><sup>9)</sup>. Umkristallisation aus Benzol; Smp. 146°.

*d,l*-N-Phtalyl-phenylglycyl-acetessigester (VIII): In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehenen 2-l-Dreihalskolben liess man unter Feuchtigkeitsausschluss 3 g

<sup>5)</sup> M. VISCONTINI, E. LOESER & P. KARRER, *Helv.* **41**, 440 (1958).

<sup>6)</sup> Diese Experimente wurden in unserem Laboratorium anfangs 1956 durchgeführt.

<sup>7)</sup> Vol. 19, 22.

<sup>8)</sup> A. ULRICH, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 1685 (1904).

<sup>9)</sup> A. Mc. KENZIE & F. BARROW, *J. chem. Soc.* **103**, 1331 (1913).

(0,125 g-Atom) Magnesiumspäne mit 20 ml abs. Äthanol bei Zimmertemperatur reagieren. Die Reaktion wurde, wie üblich, mit einigen Tropfen  $\text{CCl}_4$  in Gang gebracht. Nach Nachlassen der Reaktion gab man 50 ml trockenen Äther zu. Das Gemisch wurde von Zeit zu Zeit gerührt, bis das Magnesium vollständig umgesetzt war. Nun tropfte man unter Eiskühlung und gutem Rühren langsam 16 g (0,125 Mol) mit 50 ml Äther verdünnten Acetessigester zu und gab hierauf in die Lösung des Magnesiumkomplexes tropfenweise 30 g (0,1 Mol) Chlorid VII, gelöst in etwa 200 ml abs. Benzol. Nach 6 Std. Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Morgen war die Reaktion beendet und man versetzte die entstandene Lösung mit Eis und 1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , wobei sich die Benzol-Äther-Schicht abtrennte. Man gab solange verdünnte Schwefelsäure zu, bis die wässrige Schicht sauer reagierte. Die Benzol-Äther-Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Lösung mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten benzol-ätherischen Lösungen wurden mit Wasser und wenig  $\text{NaHCO}_3$  neutral gewaschen und hierauf im Vakuum destilliert. Der Rückstand wurde in wenig Äthanol aufgenommen und 48 Std. im Kühlschrank stehengelassen. Der Ketoester VIII fiel schon analysenrein aus. Smp.  $115^\circ$ , Ausbeute 32 g (82% der Theorie). Das Produkt lässt sich gut aus Äthanol umkristallisieren; sein Spektrum ist in Fig. 1, Kurve A, wiedergegeben.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ (393,38)	Ber. C 67,17 Gef. „ 67,23	H 4,87 „ 4,96	N 3,56 „ 3,30	$\text{OC}_2\text{H}_5$ 11,45 „ 11,90	(C)CH <sub>3</sub> 7,64% „ 8,23%
--	------------------------------	------------------	------------------	--	-------------------------------------

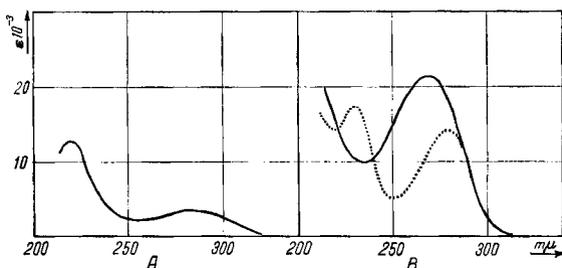


Fig. 1. UV.-Absorptionsspektren von VIII, X und XII.

Kurve A: Ketoester VIII in Äthanol  
Kurven B: Oxazole X und XII in Äthanol  
— neutral und 0,1 N NaOH  
- - - - - 0,1 N HCl

*Benzpyrrolizidin IX*: 8 g (0,02 Mol) Ketoester VIII wurden in Äthanol gelöst, tropfenweise unter Kühlung und Rühren mit 5 ml einer 8-proz. äthanolischen  $\text{NH}_3$ -Lösung (0,023 Mol) versetzt und über Nacht stehen gelassen. Rote Kristalle schieden sich aus. Nach Umkristallisation aus Äthanol, Smp.  $169\text{--}170^\circ$ . Das Spektrum dieses neutralen Produktes deutet auf eine komplizierte Struktur hin (Fig. 2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ (333,33)	Ber. C 72,07 Gef. „ 72,19	H 4,54 „ 4,78	N 4,20 „ 4,47	$\text{OC}_2\text{H}_5$ 13,52 „ 13,88	(C)CH <sub>3</sub> 4,51% „ 4,17%
--	------------------------------	------------------	------------------	--	-------------------------------------

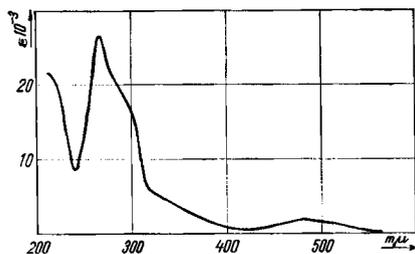


Fig. 2. UV.-Absorptionsspektrum des Benzpyrrolizidins IX in Äthanol

2-Phenyl-3-hydroxy-5-methyl-pyrrol-4-carbonsäure-äthylester (XI): 5 g (0,125 Mol) X wurden mit Hilfe eines Magnetrührers unter guter Kühlung in 50 ml H<sub>2</sub>O suspendiert und tropfenweise mit 0,6 g (0,26 g-Atom) in 40 ml Äthanol gelöstem Natrium versetzt. Nach einigen Stunden fielen Kristalle aus, Smp. 160°; nach Umkristallisation aus Benzol, Smp. 161°. Das Spektrum dieses Produktes (Fig. 3) zeigt keine Änderung mit dem pH, was das Nichtvorhandensein eines amphoterischen Charakters, bzw. einer Ionisation beweist.

C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> O <sub>3</sub> N (245,27)	Ber. C 68,55 Gef. „ 68,0	H 6,17 „ 6,38	N 5,71 „ 5,21	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 18,37 „ 18,15	(C)CH <sub>3</sub> 12,26% „ 11,42%
--	-----------------------------	------------------	------------------	---	---------------------------------------

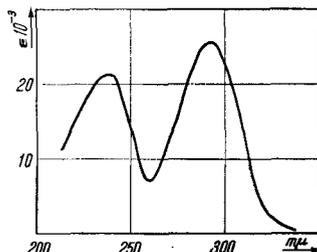


Fig. 3. UV.-Absorptionsspektrum des 2-Phenyl-3-hydroxy-5-methyl-pyrrol-4-carbonsäure-äthylesters (XI) in Äthanol (pH 2 bis 13)

Oxazol X: 10 g (0,25 Mol) Ketoester VIII wurden in Äthanol gelöst und tropfenweise bei 0° unter gutem Rühren mit der Lösung von 0,6 g (0,26 g-Atom) Natrium in 40 ml Äthanol versetzt. Nach 18 Std. Stehenlassen im Kühlschrank wurde das Äthanol im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen, wo er sich vollständig löste. Man säuerte die gekühlte Lösung mit verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an und extrahierte solange mit Äther, bis die wässrige Lösung klar geworden war. Nach Abdampfen des Äthers im Vakuum wurde der Rückstand mit den ausgeschiedenen, in Äther und in Wasser unlöslichen Kristallen aus Äthanol bis zum konstanten Smp. 152° umkristallisiert. Laut Analyse besitzt der neue Körper die Zusammensetzung des Ausgangsmaterials VIII, doch sind die Spektren der beiden Substanzen sehr verschieden (Fig. 1, Kurve B) und deuten auf die Entstehung einer neuen Chromophorgruppe hin. Da das Produkt jetzt eine Säure ist, nehmen wir an, dass sich das Oxazol X gebildet hat. Ausbeute 7 g (70% d. Th.).

C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> O <sub>6</sub> N (393,38)	Ber. C 67,17 Gef. „ 67,14	H 4,87 „ 4,91	N 3,56 „ 3,8	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 11,45 „ 11,72	(C)CH <sub>3</sub> 7,64% „ 5,72%
--	------------------------------	------------------	-----------------	---	-------------------------------------

Oxazol XII: 5 g (0,125 Mol) Oxazol X, in 150 ml Wasser suspendiert, wurden tropfenweise bei 0° unter gutem Rühren mit der Lösung von 0,9 g (0,39 g-Atom) Natrium in 20 ml Äthanol versetzt. Die entstandene klare Lösung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen, mit Äther überdeckt und mit verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Die Lösung wurde sofort mit Äther extrahiert, bis sie klar geworden war. Die vereinigten Ätherauszüge wurden neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man löste den Rückstand in Benzol und versetzte die Lösung mit soviel Petroläther, bis eine Trübung entstand. Nach 24 Std. bildeten sich Kristalle, die aus Benzol umkristallisiert wurden. Smp. 128°. Das Produkt kristallisiert mit einem Mol. Benzol. Ausbeute 5 g (98% d. Th.).

C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> O <sub>5</sub> N (401,40)	Ber. C 71,81 Gef. „ 71,52	H 4,77 „ 4,98	N 3,49% „ 3,61%
--	------------------------------	------------------	--------------------

Die Spektren der unter Hochvakuum getrockneten Benzol-freien Substanz sind mit denjenigen des Ausgangsmaterials völlig identisch (Fig. 1, Kurven B). Das Oxazol, als Cyclisierungsprodukt einer  $\gamma$ -Amino- $\beta$ -Ketosäure betrachtet, sollte bei der (C)CH<sub>3</sub>-Bestimmung in stark saurem Milieu ein positives Ergebnis zeigen, da durch die Decarboxylierung eine freie CO-CH<sub>3</sub>-Gruppe gebildet wird. Tatsächlich zeigt die Analyse die Gegenwart einer C-Methyl-Gruppe.

C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> N (323,29)	Ber. C 66,87 Gef. „ 66,42	H 4,06 „ 4,43	N 4,33 „ 4,10	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 0 „ 0	(C)CH <sub>3</sub> 4,65% „ 4,63%
--	------------------------------	------------------	------------------	---	-------------------------------------

*d,l*-1-Phenyl-1-amino-propanon-(2)-hydrochlorid (IV): 5 g Oxazol XII wurden in 100 ml 5N HCl 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die leicht braungefärbte Lösung von der auskristallisierten Phtalsäure abfiltriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde sofort in Wasser aufgenommen, von ungelöster Phtalsäure durch Filtration getrennt und zur Trockne eingengt, bis die Phtalsäure vollständig entfernt war. Hierauf entfärbte man die Lösung mit Tierkohle und engte nochmals im Vakuum zur Trockne ein. Der feste Rückstand liess sich aus Äthanol gut bis zum konstanten Smp. 195° umkristallisieren. Ausbeute 2 g (70%).

$C_9H_{12}ONCl$	Ber. C 58,22	H 6,52	N 7,76	Cl 19,10%
(185,65)	Gef. „ 58,41	„ 6,81	„ 7,0	„ 19,6%

*d,l*-threo- oder -erythro-1-Phenyl-1-amino-propanol-(2)-hydrochlorid (V): Man löste 300 mg von IV in 25 ml Wasser und hydrierte katalytisch mit Platin (50 mg  $PtO_2$ ). Unter Normaldruck und Zimmertemperatur wurde sehr rasch eine Mol.  $H_2$  aufgenommen. Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der feste Rückstand aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ; Smp. 169–170°.

$C_9H_{14}ONCl$	Ber. C 57,59	H 7,52	N 7,46	Cl 18,89%
(187,67)	Gef. „ 57,10	„ 8,0	„ 7,76	„ 18,9 %

Oxydation von V mit Perjodsäure: 4 mg (0,0213 mMol) V wurden in 15 ml einer 0,0077 N  $NaJO_4$ -Lösung gelöst. Nach 20 Min. war die Oxydation beendet. Verbraucht wurden 5,5 ml der Lösung, d. h., ausgedrückt in 0,01 N  $NaJO_4$ -Lösung, 4,25 ml gegenüber den berechneten 4,26 ml.

Bestimmung von  $NH_3$  bei der Perjodsäure-Oxydation von V: Eine Lösung von 5 mg (0,0265 mMol) V und 8 mg  $NaJO_4$ , gelöst in 2 ml Wasser, wurde 15 Min. stehengelassen. Nach Zugabe von 1 ml 1 N NaOH und Destillation in einer Mikro-KJELDAHL-Apparatur wurde  $NH_3$  bestimmt. Verbraucht wurden 2,8 ml einer 0,01 N HCl-Lösung. Die Aminogruppe wurde also durch die  $NaJO_4$ -Oxydation vollständig in  $NH_3$  umgewandelt.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Als Modellsubstanz für das  $HB_2$ -Pterin wurden *d,l*-1-Phenyl-1-amino-propanon-(2)-hydrochlorid und *d,l*-1-Phenyl-1-amino-propanol-(2)-hydrochlorid synthetisiert und die Eigenschaften der letztgenannten Substanz mit denjenigen des Pterins  $HB_2$  von *Drosophila melanogaster* verglichen. Dabei konnte gezeigt werden, dass nicht die Formel II, sondern die Formel eines 8-Dihydroxy-propyl-pteridins I dem Produkt  $HB_2$  zuzuschreiben war. Im Laufe der synthetischen Arbeit wurde ein Benzpyrrolizidin IX leicht zugänglich gemacht.

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich