

27-Desoxyacetylisoacteon-(3) (IV)

75 mg III werden in 15 ml Aceton gelöst und mit 0,5 ml Kiliani-Mischung 5 Min. rückfließend erhitzt. Übliche Aufarbeitung ergibt 73 mg farblosen Rückstand, der an 2 g neutralem Al_2O_3 (Merck) chromatographiert wird. Mit 250 ml Cyclohexan wird 10 mg farbloses Öl eluiert (verworfen), die Substanz folgt mit 700 ml Benzol. Es wird dreimal aus n-Hexan umkristallisiert: 45 mg derbe Prismen, Schmp. 200–202°. DC ist die Verbindung unpolarer als III, mit Kagi-Mischers-Reagens färbt sie sich rostbraun an. Sie läßt sich unter den beschriebenen Bedingungen auch gewinnen, wenn man statt Kiliani-Mischung 25proz. Schwefelsäure verwendet. $[\alpha]_D^{24} - 119,4^\circ$ ($c = 0,95$; Chlf.).

Anschrift: Priv.-Doz. Dr. H. Linde, 6 Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14.

[Ph 522]

H. Böhme und G. Seitz

Über δ -Aminoalkohole der Pyrrolidin-Reihe

Aus dem Pharmazentisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 9. November 1967)

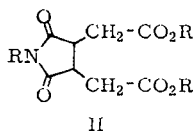
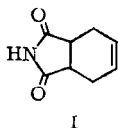
Synthesen von 1-Methyl-di-(β -hydroxy-äthyl)-pyrrolidin (III), von 2-Methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin-(5)-ol (VII) und von 2-Methyl-4,6-di-hydroxymethyl-cyclopenta[c]pyrrolidin (XIV) werden beschrieben.

Syntheses of 1-methyl-di-(β -hydroxy-ethyl)-pyrrolidine (III), of 2-methyl-cyclopenta[c]pyrrolidine-(5)-ol (VII) and of 2-methyl-4,6-di-hydroxymethyl-cyclopenta[c]pyrrolidine (XIV) are described.

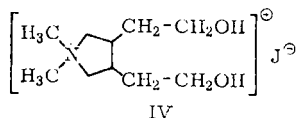
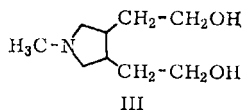
δ -Aminoalkohole verdienen in pharmakologischer Hinsicht Interesse, sind aber anscheinend bisher nur wenig untersucht worden. Die Synthese von einigen Derivaten aus der Pyrrolidin-Reihe war im Zusammenhang mit Untersuchungen über Umsetzungsprodukte hydrierter Phthalimide¹⁾ naheliegend.

Aus Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (I) konnte durch Einwirkung von Ozon und anschließende Oxydation des gebildeten Ozonids mit Perameisensäure in guter Ausbeute die bisher nicht beschriebene 2,5-Dioxo-pyrrolidin-diessigsäure-(3,4) (IIa) gewonnen werden. Die Säure reagierte in Äther unter Verbrauch von 3 Mol Diazomethan und Bildung von 1-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-diessigsäure-(3,4)-dimethylester (IIb), der bei der Reduktion mit Lithiumalanat den δ -Aminoalkohol 1-Methyl-3,5-di-(β -hydroxyäthyl)-pyrrolidin (III) lieferte, ein farbloses, i. Vak. destillierbares Öl, aus dem bei der Einwirkung von Methyljodid das quartäre Ammoniumsalz IV entstand.

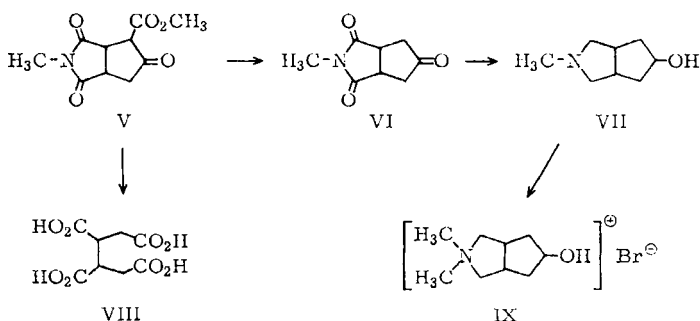
¹⁾ H. Böhme und G. Seitz, Arch. Pharmaz. 299, 695 (1966).



a: R = H; b: R = CH₃



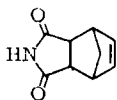
Als Derivat der Adipinsäure konnte IIb einer intramolekularen Esterkondensation unterworfen werden. Wir erhielten 1,3,5-Trioxo-2-methyl-cyclopenta[c]-pyrrolidin-(6)-carbonsäuremethylester (V) ein viskoses, im Feinvakuum destillierbares Öl, das nach längerem Stehenlassen kristallisierte und die typische rotviolette Eisenchloridreaktion eines enolisierten β -Ketocarbonsäureesters gab. Der Konstitutionsbeweis war durch „Säurespaltung“, d. h. Verseifen mit überschüssiger 20proz. Kalilauge zu erbringen, wobei gleichzeitig der Imidring aufgespalten und die bereits bekannte Butan-1,2,3,4-tetracarbonsäure (VIII) isoliert wurde. Erwärmte man V andererseits mit verd. Säure, so trat „Ketonspaltung“ ein und es entstand unter Decarboxylierung das bei 122° schmelzende 1,3,5-Trioxo-2-methyl-cyclopenta[c]-pyrrolidin (VI), dessen Carbonylfunktion durch Überführung in das hochschmelzende 2,4-Dinitrophenylhydrazon nachzuweisen war. Die Reduktion von VI mit Lithiumalanat führt wieder zu einem δ -Aminoalkohol, und zwar zu 2-Methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin-(5)-ol (VII), einem farblosen, im Feinvakuum destillierbaren Öl, aus dem bei der Einwirkung von Methylbromid das quartäre Ammoniumsalz IX entstand.



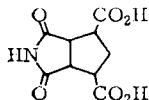
Zu Derivaten des Cyclopenta[c]pyrrolidins, das selbst vor einigen Jahren erstmals beschrieben worden ist²⁾, gelangten wir schließlich auch durch Ozonspaltung von

²⁾ R. Griot, *Helv. chim. Acta* **42**, 67 (1959).

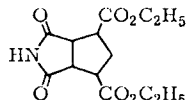
Δ^4 -Endomethylen-cis-tetrahydrophthalimid (X) und anschließende Oxydation mit Perameisensäure. Wir erhielten 1,3-Dioxo-cyclopenta[c]pyrrolidin-(4,6)-dicarbonsäure (XI), die wir in den Äthylester XII überführten. Da dessen Reduktion mit Lithiumalanat infolge des Imidwasserstoffes auf Schwierigkeiten stieß, methylierten wir zunächst mit Diazomethan am Stickstoff. Der entstandene 1,3-Dioxo-2-methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin-(4,6)-dicarbonsäure-diäthylester (XIII) lieferte bei der Reduktion mit Lithiumalanat den kristallinen δ -Aminoalkohol 2-Methyl-4,6-dihydroxymethyl-cyclopenta[c]pyrrolidin (XIV), aus dem bei der Einwirkung von Methyljodid das quartäre Ammoniumsalz XV entstand.



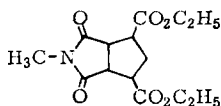
X



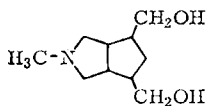
XI



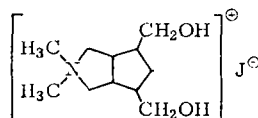
XII



XIII



XIV



XV

Auf die Stereochemie der beschriebenen Verbindungen soll vorerst nicht eingegangen werden; sie wird einerseits vom Bau des verwendeten Ausgangsimids bestimmt — I und X wurden als cis-Formen eingesetzt — andererseits aber auch von der Möglichkeit einer Konfigurationsumkehr im Verlauf der Umsetzungen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und den Farbwerken Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

2,5-Dioxo-pyrrolidin-diessigsäure-(3,4) (IIa)

50,0 g Δ^4 -cis-Tetrahydrophthalimid (I) wurden in 600 ml Eisessig gelöst und mit Ozon gesättigt. Anschließend wurde i. Vak. eingengt, das hinterbleibende, viskose Ozonid in 100 ml Ameisensäure gelöst, 200 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zugefügt und auf dem Wasserbad vorsichtig bis zum Einsetzen der sehr heftig verlaufenden Reaktion erwärmt. Mit Eis wurde gekühlt, bis die exotherme Reaktion abgeklungen war, 12 Std. bei Raumtemp. belassen und auf dem Wasserbad 2 Std. erhitzt. Der nach dem Eindampfen i. Vak. hinterbleibende Kristallbrei wurde aus wenig Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 257—258°, Ausbeute: 72—80% d. Th.

$C_8H_8NO_6$ (215,2)

Ber.: C 44,65 H 4,22 N 6,52

Gef.: C 44,58 H 4,31 N 6,46

1-Methyl-2,5-dioxo-pyrrolidin-diessigsäure-(3,4)-dimethylester (IIb)

Zur Suspension von 21,5 g IIa in 200 ml absol. Tetrahydrofuran wurde in Anteilen äther. Diazomethanlösung gegeben, bis die gelbe Farbe bestehen blieb und alle Säure gelöst war, anschließend wurde i. Vak. eingengt. Farblose Kristalle (aus Wasser sowie Äther), Schmp. 92°, Ausbeute: 19,8 g (77% d. Th.).

$C_{11}H_{15}NO_6$ (257,2)

Ber.: C 51,36 H 5,88 N 5,45

Gef.: C 51,30 H 5,87 N 5,70

1-Methyl-3,5-di-(β -hydroxyäthyl)-pyrrolidin (III)

Zur Suspension von 5,0 g Lithiumalanat in 100 ml absol. Tetrahydrofuran wurden unter Rühren 10,0 g IIb in 250 ml Tetrahydrofuran getropft und anschließend 15 Std. unter weiterem Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden vorsichtig 10 ml Eiswasser zugetropft, noch 1 Std. gerührt, dann die ausgefallenen Hydroxide abgetrennt und in einer Soxhlet-Hülse mit Tetrahydrofuran extrahiert. Die vereinigten Tetrahydrofuran-Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft, der zähflüssige Rückstand sodann bei 2 Torr und 180—190° (Luftbad) destilliert. Die farblose, viskose Base kristallisierte auch bei längerem Stehenlassen nicht. Ausbeute: 4,9 g (73% d. Th.).

$C_9H_{19}NO_2$ (173,3)	Ber.: C 62,40	H 11,05	N 8,08
	Gef.: C 62,37	H 11,12	N 7,99

Methojodid (IV)

Aus der Base in absol. Tetrahydrofuran mit Methyljodid. Farblose Kristalle, Schmp. 141° (aus Acetonitril).

$[C_{10}H_{22}NO_2]J$ (315,2)	Ber.: C 38,11	H 7,04	N 4,45
	Gef.: C 38,00	H 7,10	N 4,36

1,3,5-Trioxo-2-methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin-(6)-carbonsäuremethyl-ester (V)

Zur Suspension von 2,3 g Natrium in 40 ml absol. Toluol wurde unter Rühren bei 100° eine Lösung von 25,7 g IIb in 150 ml absol. Dioxan getropft. Man rührte noch 8 Std. bei 90°, bis keine Metallteilchen mehr im Gemisch zu erkennen waren, kühlte ab, fügte 5 ml absol. Methanol zu und ließ über Nacht stehen. Nach dem Gießen auf zerstoßenes Eis wurde mit Essigsäure angesäuert und mit Tetrahydrofuran extrahiert, wobei durch Zusatz von Ammoniumsulfat eine Trennung von wäßriger und organischer Phase zu erreichen war. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde eingengt und der Rückstand bei 0,4 Torr/Luftbad 140—150° destilliert. Farbloses, zähflüssiges Öl, das bei längerem Stehenlassen kristallisierte, Schmp. 104—105° (aus Äthanol), Ausbeute: 9,2 g (41% d. Th.). Eine Probe gab in Äthanol gelöst mit Eisen(III)-chlorid-Lösung eine intensive Rotviolettffärbung, beim Ansäuern mit Salzsäure trat deutlich sichtbare Entwicklung von Kohlendioxid auf, das sich mit Barytwasser nachweisen ließ.

$C_{10}H_{11}NO_5$ (225,2)	Ber.: C 55,33	H 4,93	N 6,22
	Gef.: C 55,62	H 5,08	N 6,42

1,3,5-Trioxo-2-methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin (VI)

2,3 g V wurden in 6 ml 6-n-Salzsäure unter gelindem Erwärmen gelöst und 24 Std. bei Raumtemp. unter wiederholtem Umschütteln stehengelassen, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen war. Man extrahierte erschöpfend mit Methylenchlorid, trocknete über Natriumsulfat und engte i. Vak. ein. Farblose Kristalle, Schmp. 122° (aus Äther/Methylenchlorid), Ausbeute: 1,3 g (78% d. Th.).

$C_8H_9NO_3$ (167,2)	Ber.: C 57,46	H 5,43	N 8,38
	Gef.: C 57,12	H 5,37	N 8,26

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Aus VI mit einer salzsaurigen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Orange-gelbe Kristalle, Zers. 241° (aus Acetonitril).

$C_{14}H_{13}N_5O_6$ (347,3)	Ber.: C 48,42	H 3,78	N 20,17
	Gef.: C 48,40	H 3,79	N 20,21

2-Methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin-(5)-ol (VII)

Aus 1,6 g VI und 1,2 g Lithiumalanat in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wie bei III beschrieben und Destillation bei 0,1 Torr/70—80° (Luftbad), Ausbeute: 0,9 g (64% d. Th.).

Zur Darstellung des Methobromids IX wurde eine äther. Lösung von VII unter Eiskühlung mit überschüssigem Methylbromid versetzt. Nach 12 Std. bei 0° wurde abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 183°, Ausbeute: quantitativ.

$[C_6H_{18}NO]Br$ (236,2)	Ber.: C 45,76	H 7,68	N 5,93
	Gef.: C 45,40	H 7,56	N 5,83

1,3-Dioxo-cyclopenta[c]pyrrolidin-(4,6)-dicarbonsäure (XI)

16,3 g Δ^4 -Endomethylen-cis-tetrahydrophthalimid (X) wurden in 250 ml Eisessig gelöst, mit Ozon gesättigt und, wie bei IIa beschrieben, aufgearbeitet. Aus der wäßrig-ameisensauren Lösung schieden sich im Kühlschrank farblose Kristalle aus, Schmp. 248—250° (aus 50proz. Ameisensäure), Ausbeute: 15,5 g (68% d. Th.).

$C_9H_8NO_6$ (227,2)	Ber.: C 47,58	H 4,00	N 6,16
	Gef.: C 47,47	H 4,00	N 6,38

Diäthylester (XII)

45,4 g XI, in einem Gemisch von je 100 ml Äthanol und Benzol suspendiert, wurden nach Zugabe von 5 ml konz. Schwefelsäure am Rückflußkühler mit Wasserabscheider erhitzt, bis alle Säure gelöst war. Beim Erkalten schieden sich farblose Kristalle von XII ab, die abgetrennt wurden. Die Mutterlauge wurde mit 10proz. Sodalösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei weitere Kristalle von XII erhalten wurden. Gesamtausbeute: 48,5 g (86% d. Th.), Schmp. 146° (aus Wasser/Aceton).

$C_{13}H_{17}NO_6$ (283,3)	Ber.: C 55,11	H 6,05	N 4,95
	Gef.: C 54,99	H 5,99	N 5,08

1,3-Dioxo-2-methyl-cyclopenta[c]pyrrolidin-(4,6)-dicarbonsäurediäthylester (XIII)

28,3 g XII wurden in Tetrahydrofuran gelöst und mit überschüss., äther. Diazomethanlösung versetzt. Man engte i. Vak. ein, bis die ersten Kristalle ausfielen, kühlte sodann mit Eis-Kochsalz und trennte ab. Farblose Kristalle, Schmp. 135—136° (aus Wasser sowie Ligroin), Ausbeute: quantitativ.

$C_{14}H_{19}NO_6$ (297,3)	Ber.: C 56,55	H 6,44	N 4,71
	Gef.: C 56,11	H 6,24	N 5,01

2-Methyl-4,6-di-hydroxymethyl-cyclopenta[c]pyrrolidin (XIV)

Aus 5,0 g Lithiumalanat in 100 ml Tetrahydrofuran und 10 g XIII in 250 ml absol. Tetrahydrofuran wie bei III beschrieben. Es wurden farblose Kristalle erhalten, die aus Äther/Tetrahydrofuran umkristallisiert wurden. Schmp. 120—121°, Ausbeute: 4,6 g (74% d. Th.).

$C_{10}H_{19}NO_2$ (185,3)	Ber.: C 64,82	H 10,33	N 7,56
	Gef.: C 64,77	H 10,34	N 7,64

Methojodid (XV)

Aus XIV in absol. Tetrahydrofuran und Methyljodid. Farblose Kristalle, Schmp. 198 bis 199° (aus Acetonitril).

$[C_{11}H_{22}NO_2]J$ (327,2)	Ber.: C 40,38	H 6,78	N 4,28
	Gef.: C 40,34	H 6,79	N 4,36