

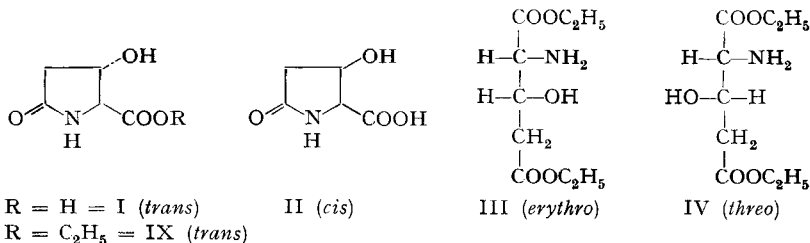
199. Über Pyrrolizidinchemie

6. Mitteilung [1]

Konfiguration der HARINGTON'schen ($\pm$)- β -Hydroxyglutaminsäure und der daraus hergestellten ($\pm$)-3-Hydroxypyrrolidon-2-carbonsäurevon M. Viscontini, G. Odasso¹⁾ und W. Freitag

(14. V. 66)

($\pm$)-3-Hydroxypyrrolidon-2-carbonsäuren (I und II)²⁾ stellen vielversprechende Ausgangsmaterialien für die Herstellung von substituierten Pyrrolizidinderivaten dar. Bis jetzt wurde von den zwei möglichen Racematen ein einziges erhalten [2], und zwar durch Cyclisierung des von HARINGTON [3] synthetisierten ($\pm$)- β -Hydroxyglutaminsäure-diäthylesters (III oder IV), Smp. 168–169°. LEANZA [4] hat bereits aus Analogie-



gründen angenommen, dass dieser Ester die *erythro*-Konfiguration III besitzen dürfte, während das *threo*-Racemat IV als öliges und nicht kristallisierbares Produkt vorliegen dürfte. KANNEKO [5] ist zu demselben Schluss gekommen, nachdem er fand:

1. durch oxydativen Abbau eines von ihm gewonnenen Racemates, Smp. 174°, dass der OH-Rest seines (+)-drehenden Antipoden eine L_s-Konfiguration besitzt;
2. durch enzymatische Methode (papainkatalysierte Bildung einer peptidischen Bindung mit Anilin), dass der NH₂-Gruppe desselben Antipoden ebenfalls eine L_s-Konfiguration zugeteilt werden sollte.

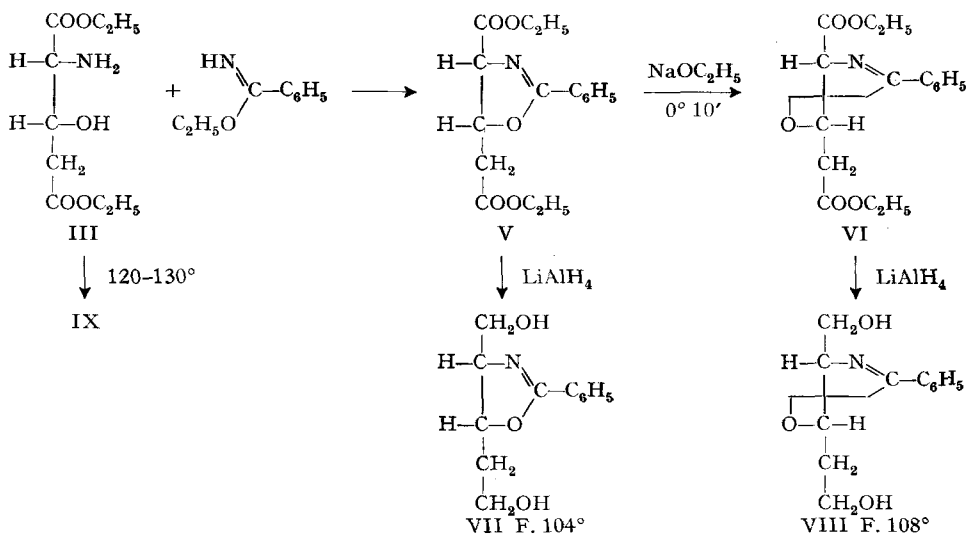
Als wir uns entschlossen, das Racemat Smp. 168° für unsere Arbeit auf dem Gebiet der Pyrrolizidinchemie zu benutzen, waren wir bestrebt, seine Konfiguration eindeutig zu bestimmen. Hierzu bedienten wir uns der Methode von ELLIOTT [6], die wir schon für die Konfigurationsaufklärung der beiden 3-Phenylserin-Racemate mit gutem Erfolg verwendet hatten [7].

Das aus dem Racemat Smp. 168° mit Benziminoäther erhaltene Oxazolin V ist nicht beständig. Seine Konfiguration wird durch NaOC₂H₅-Behandlung leicht umgekehrt. Das so gewonnene Oxazolin VI ist ebenso wie das Oxazolin V ölig; beide lassen sich jedoch ohne weiteres mit LiAlH₄ zu den kristallinen Diolen VII und VIII reduzieren. Beide Diole unterscheiden sich eindeutig voneinander durch Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektren. Dementsprechend besitzt der racemische Ester Smp. 168° die

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: Forschungslaboratorium LEPETIT S.A., Milano (Italien).

²⁾ In dieser Publikation wird jeweils nur ein Antipode der entsprechenden Racemate als Formel verwendet.

erythro-Konfiguration III und der daraus gewonnene 3-Hydroxypyrrolidon-carbonsäureester die *trans*-Struktur IX.



Wir danken Herrn H. FROHOFER, dem Leiter unseres Mikrolabors, für die Elementaranalysen, der Firma GEIGY AG, Basel, für die finanzielle Unterstützung, der Jubiläumsspende und dem Hochschulverein der Universität Zürich für die Anschaffung von Analysenwaagen.

Experimenteller Teil

Da wir darauf angewiesen waren, die ($\pm$)-*trans*-3-Hydroxypyrrolidon-2-carbonsäure (I) in guter Ausbeute zu erhalten, haben wir alle Synthesen der schon bekannten Zwischenprodukte entweder verbessert oder ganz neu gestaltet. Wir beschreiben sie kurz, soweit sie sich von den schon bekannten stark unterscheiden. Alle Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind unkorrigiert.

($\pm$)-*erythro*- β -Hydroxy-glutaminsäure-diäthylester-hydrochlorid. 14 g α -Nitroso-acetondicarbon-säure-diäthylester [3] werden in 300–400 ml Äthanol mit 10 g frisch zubereitetem RANEY-Nickel-Katalysator (nach CORNUBERT [8]) hydriert. Nach 90-proz. Aufnahme der berechneten 3 Mol.-Äq. H_2 wird die Hydrierung unterbrochen und die Reaktionslösung sofort mit äthanolischem HCl versetzt. Die Lösung wird hierauf von Nickel abdekantiert und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer kristallisiert der mit Äther überschichtete ölige Rückstand nach Kratzen oder Impfen mit Racemat III. Die grünlich braun gefärbten Kristalle werden mit Essigester weissgewaschen. Aus Essigester/Äther 11 g (70% d.Th.) Kristalle vom Smp. $168-169^\circ$ (Lit. [4]: $168-169^\circ$; [5]: $173-174^\circ$).

($\pm$)-*erythro*- β -Hydroxy-glutaminsäure-diäthylester (III). 2,05 g (8 mMol) des obigen Diäthylester-hydrochlorids werden mit 8 ml 1N NaOH versetzt und die erhaltene Lösung sogleich im Rotationsverdampfer bei 25° eingedampft. Der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen, von NaCl abfiltriert, das Filtrat unter Vakuum eingeeengt und der zurückbleibende Ester III aus Äther umkristallisiert: 1,5 g (87%) weisse Kristalle, Smp. 63° (Lit. [2]: $62-63^\circ$). Der freie Ester III ist unbeständig und cyclisiert sich rasch zu 3-Hydroxy-pyrrolidon (IX).

($\pm$)-*erythro*-Oxazolin V. 1,5 g (6,5 mMol) III werden mit 1,2 g (6,5 mMol) Benzimino-äthyl-äther-hydrochlorid langsam auf dem Wasserbad im Vakuum zur Reaktion gebracht. Nach $\frac{1}{2}$ Std. verteilt man die entstandenen Produkte zwischen Wasser und Äther. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, getrocknet und abgedampft. V wird fast quantitativ als Rückstand erhalten, der im Kugelrohr bei $120-130^\circ/0,01$ Torr destilliert wird.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ (305,3) Ber. C 62,94 H 6,27 N 4,59% Gef. C 63,47 H 6,27 N 4,49%

($\pm$)-threo-Oxazolin VI. 1,2 g (4 mMol) erythro-Oxazolin V werden in Äthanol gelöst und mit 4 mMol Natriumäthylat bei 0° versetzt. Nach 10 Min. wird die Lösung in der Kälte mit HCl-Äthanol neutralisiert. Vom ausgeschiedenen NaCl wird abfiltriert, das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand wie oben aufgearbeitet. Nach der Kugelrohrdestillation erhält man ein farbloses zähflüssiges Öl.

$C_{16}H_{19}O_5N$ (305,3) Ber. C 62,94 H 6,27 N 4,59% Gef. C 63,05 H 6,35 N 4,62%

Reduktion des ($\pm$)-erythro-Oxazolins V mit $LiAlH_4$. Eine Lösung von 0,185 g (5 mMol) $LiAlH_4$ in 100 ml Äther wird langsam bei Zimmertemperatur mit 1,7 g (5 mMol) ($\pm$)-erythro-Oxazolin V, ebenfalls in Äther gelöst, versetzt. Nach einstündigem Rühren wird das überschüssige $LiAlH_4$ durch langsame Zugabe von Wasser-Tetrahydrofuran (1:9) zersetzt. Das gebildete Li-Aluminat wird abfiltriert und das ätherische Filtrat nach dem Trocknen abgedampft. Dabei fällt das Diol VII in farblosen Kristallen an; aus Essigester Smp. 104°.

$C_{12}H_{18}O_3N$ (221,25) Ber. C 65,15 H 6,83 N 6,33% Gef. C 64,82 H 6,87 N 5,92%

Reduktion des ($\pm$)-threo-Oxazolins VI mit $LiAlH_4$. Die gleiche Reaktion, mit dem Oxazolin VI durchgeführt, ergibt das Diol VIII in weissen Kristallen, Smp. 108°, Misch-Smp. mit VII: 100°.

Gef. C 65,16 H 6,72 N 6,57%

($\pm$)-trans-3-Hydroxy-pyrrolidon-2-carbonsäure-äthylester (IX). 2 g (7,8 mMol) ($\pm$)-erythro- β -Hydroxy-glutaminsäure-diäthylester-hydrochlorid (III) werden in 10 ml Äthanol gelöst und mit der äquivalenten Menge (7,8 ml 1N $NaOC_2H_5$) Natriumäthylat neutralisiert. Nach Abfiltrieren des gebildeten NaCl wird das Filtrat im Vakuum (12 Torr), zuletzt bei 120–130°, eingedampft, der Rückstand in Aceton aufgenommen, vom restlichen NaCl abfiltriert und das Filtrat wieder im Vakuum eingengt. Der weisse kristalline Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert: 0,65 g (50%) IX vom Smp. 107° (Lit. [2]: 115°).

$C_9H_{11}O_4N$ Ber. C 48,55 H 6,40 N 8,09 OC_2H_5 25,90%
(173,2) Gef. „ 48,61 „ 6,63 „ 7,95 „ 25,70%

($\pm$)-trans-3-Hydroxy-pyrrolidon-2-carbonsäure (I). 0,5 g (3 mMol) IX wird 48 Std. mit 40 ml 0,1N NaOH bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Lösung wird dann mit 40 ml 0,1N H_2SO_4 neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in heissem Äthanol aufgenommen, die Lösung vom Na_2SO_4 abfiltriert und eingedampft. Der feste Rückstand wird mit wenig kaltem Äthanol behandelt, der die Verunreinigungen auflöst. Der Rückstand ergibt aus Wasser-Aceton oder Wasser-Äthanol weisse Kristalle von Säure I, Smp. 169–170° (Lit. [2]: Smp. 175°).

$C_5H_7O_4N$ (145,1) Ber. C 41,38 H 4,86 N 9,65% Gef. C 41,82 H 4,95 N 9,51%

Verfolgt man die basische Verseifung des Esters IX mittels Papierchromatographie (Butanol:Eisessig:Wasser, 20/3/7), so stellt man die Entstehung von zwei Produkten fest. Vielleicht entsteht eine kleine Menge cis-Säure II durch Umkehrung der (C-2)-Konfiguration. Bei der beschriebenen Aufarbeitung wird jedoch nur die trans-Säure I gewonnen.

Um die Bildung des zweiten, unerwünschten Produktes sowie die Konfigurationsumkehrung der Säure I möglichst zu vermeiden, wird folgendes Verfahren empfohlen: 1 g Ester IX, in 100 ml Wasser gelöst, wird 4 Std. lang unter Rückfluss gekocht. Die sauer gewordene Lösung wird mit $BaCO_3$ neutralisiert und nach Filtrieren noch weitere 4 Std. gekocht. Nach papierchromatographischer Kontrolle der Vollständigkeit der Hydrolyse $IX \rightarrow I$ wird das Ba^{2+} mit der äquivalenten Menge H_2SO_4 entfernt, die Lösung von I eingedampft und der Rückstand wie oben beschrieben aufgearbeitet.

ZUSAMMENFASSUNG

Für den von HARRINGTON synthetisierten ($\pm$)- β -Hydroxy-glutaminsäure-äthylester wird die erythro-Konfiguration bewiesen. Der daraus gewonnene ($\pm$)-3-Hydroxyprolin-äthylester ist dementsprechend ein trans-Derivat.

Organisch-Chemisches Institut
der Universität Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 5. Mitteilung: W. v. PHILIPSBORN, R. MONDELLI & M. VISCONTINI, *Helv.* **47**, 1247 (1964).
 [2] E. ABDERHALDEN & H. MURKE, *Z. physiol. Chem.* **247**, 227 (1937).
 [3] C. R. HARRINGTON & S. S. RANDAL, *Biochem. J.* **25**, 1917 (1931).
 [4] W. J. LEANZA & K. PFISTER, *J. biol. Chemistry* **201**, 377 (1953).
 [5] T. KANNEKO, *J. chem. Soc. Japan* **80**, 316 (1959).
 [6] D. F. ELLIOTT, *J. chem. Soc.* **1950**, 62.
 [7] M. VISCONTINI & E. FUCHS, *Helv.* **36**, 660 (1953).
 [8] R. CORNUBERT & J. PHELISSE, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **229**, 460 (1949).

200. Sur l'*o*-chlorobenzylidène-9-fluorène

par Wolfgang Hammer, Thomas Stauner et Louis Chardonnens

(13 VI 66)

Au cours de recherches synthétiques dans le domaine des bis-indéno-fluorènes, l'un de nous [1] avait été amené à préparer divers dérivés du benzo[b]fluoranthène (II). Cet hydrocarbure s'obtient par cyclisation [2] de l'*o*-chlorobenzylidène-9-fluorène (I), qui lui-même est accessible par condensation de l'*o*-chlorobenzaldéhyde sur le fluorène. Les données de la littérature [3] [4] [5] sur cette dernière réaction étant divergentes, nous avons soumis cette dernière à une nouvelle étude, dont les résultats coïncident, à peu de chose près, avec ceux obtenus récemment par FLETCHER et coll. [5].

Si l'on condense selon SIEGLITZ [3] l'*o*-chlorobenzaldéhyde sur le fluorène en milieu éthanolique au moyen d'éthylate de sodium, on isole en petite quantité à l'état cristallisé non pas l'*o*-chlorobenzylidène-9-fluorène (I), mais l'*o*-chlorocinnamylidène-9-fluorène (III), produit jaune, de F. 176°. FLETCHER et coll. ont obtenu le même composé en condensant l'aldéhyde *o*-chlorocinnamique avec le bromure de triphényl-(fluorényl-9)-phosphonium en milieu chloroformique. Nous l'avons obtenu aussi en condensant ce même aldéhyde sur le fluorène en milieu méthanolique au moyen de méthylate de sodium. Sa formation à partir du fluorène et de l'*o*-chlorobenzaldéhyde en milieu éthanolique est due vraisemblablement à la production intermédiaire d'acétaldéhyde, dont on sait [6] qu'il est un produit d'autoxydation de l'alcool en présence d'éthylate de sodium. Cela est appuyé par le fait que l'on obtient aussi III en faisant réagir sur le fluorène, en solution de méthanol en présence de méthylate de sodium, simultanément l'acétaldéhyde et l'*o*-chlorobenzaldéhyde en quantités équimoléculaires, et que, d'autre part, on ne le trouve pas dans le produit de condensation de l'*o*-chlorobenzaldéhyde seul sur le fluorène dans les mêmes conditions. Quant à l'*o*-chlorobenzylidène-9-fluorène (I), il est bien le produit principal de la condensation de l'*o*-chlorobenzaldéhyde avec le fluorène en milieu éthanolique. On le

