

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 177–186 (1977)

Jörg Schnekenburger und Horst Vollhardt¹⁾

Pyrrolizidine IV²⁾

Zur Darstellung sterisch einheitlicher Pyrrolizidin-1-carbonsäuren und 1-Hydroxymethylpyrrolizidine

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 20. April 1976)

Aus den bei Darstellung aus aliphatischen Vorstufen anfallenden Gemischen sind die Ester der diastereoisomeren Pyrrolizidin-1-carbonsäuren **1.1** bzw. **1.2** so zu isolieren. Ausgehend von diesen sind die 1-Hydroxymethylpyrrolizidine **2.1** bzw. **2.2** zugänglich. Die Enantiomerentrennung verläuft bei **1.2** nach der klassischen Methode erfolgreich, bei **1.1** jedoch nicht, so daß der Umweg über eine entspr. Trennung der **2.1** und anschließende Reoxidation der Enantiomere mit Chromtrioxid begangen werden muß.

Pyrrolizidines, IV: – Pure Stereoisomers of Pyrrolizidine-1-carboxylic Acids and 1-Hydroxymethylpyrrolizidines.

Pure Esters of the diastereoisomeric pyrrolizidine-1-carboxylic acids **1.1/1.2** were prepared by column chromatography of mixtures synthesized from aliphatic precursors. The 1-hydroxymethylpyrrolizidines **2.1** and **2.2** were prepared from **1.1** and **1.2**, respectively. The racemate **1.2** was resolved by classical methods. By contrast, the enantiomers of its diastereoisomer **1.1** could be separated only by resolution of **2.1**, followed by reoxidation with chromium trioxide.

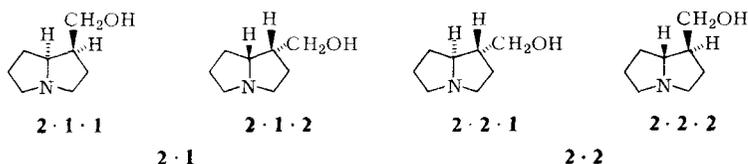
Während unserer Arbeiten über Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Pyrrolizidin-Derivaten^{2–4)} ergab sich u.a. auch das Problem eines brauchbaren Darstellungsverfahrens für sterisch einheitliche Pyrrolizidine **1–4** mit C₁-Substituenten. Die ent-

1 Teil der Diss. *H. Vollhardt*, Kiel 1974.

2 3. Mitt., J. Schnekenburger, A. Ziegler und E. Breit, in Vorb.

3 1. Mitt., J. Schnekenburger und E. Breit, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 152 (1977).

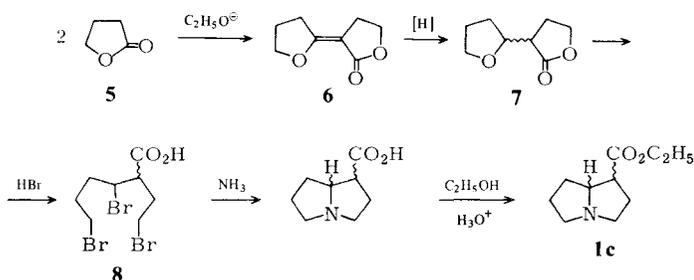
4 2. Mitt., J. Schnekenburger und E. Breit, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 161 (1967).



Kochetkov gibt Verfahren zur Darstellung von reinem **1.1** bzw. **1.2**^{11,12)} an. Beide ergeben jedoch nach eigenen Erfahrungen nur Gemische im Verh. 3 : 1 zugunsten der jeweils angestrebten Komponente. Auch die von *Likhoshesterov*¹⁵⁾ beschriebene Epimerisierung mit Salzsäure ergab jeweils das thermodynamisch stabilere **1.2** in max. 95 % Reinheit.

Auf anderem Wege – durch Hydrierung von 3H-Pyrrolizin-1-carbonsäureäthylester – erhielten *Brandänge* und *Lundin*²²⁾ ebenfalls ein Gemisch mit überwiegendem Anteil an **1.1**.

Da also eine Trennung der Diastereoisomere unvermeidlich war, wurde aus leicht zugänglichen Ausgangsprodukten nach Schema 1^{11,14)} ein **1.1** : **1.2**-Gemisch mit 60–65 % **1.1** dargestellt.



Die bei der Hydrierung von **6** zu **7** über Raney-Nickel zu beobachtende Bildung von Nebenprodukten¹¹⁾ wird vermieden, wenn über Pd/BaSO₄ in Methanol oder 96proz. Äthanol bei Normaldruck hydriert wird. **8** ergibt sich in hoher Ausbeute, wenn mit 63 % HBr im Glasautoklaven auf 90–100° erhitzt wird. Dessen Umsetzung zu **1c** ergibt nach Destillation i. Vak. 40–45 %.

Zur Darstellung der **1a** aus den entspr. opt. einheitlichen **1c** wurden die letzteren mit wäbr. Ba(OH)₂ hydrolysiert. Aus den opt. einheitlichen **1a** sind mit Methanol/Thionylchlorid ohne Beeinträchtigung der Konfiguration die **1b** zugänglich. Mit Äthanol/Thionylchlorid beobachtet man zwar ebenfalls Erhalt der opt. Reinheit, doch tritt zu etwa 20 % Epimerisierung ein; die Diastereoisomere sind jedoch erwartungsgemäß sc zu trennen. **2.1** und **2.2** erhält man aus den entspr. **1c** mit Lithium-tetrahydridoaluminat; im letzteren Falle setzte man hierfür allerdings die opt. einheitlichen **1.2.c** ein (s.u.).

Im Gegensatz zu **1.2** ist **1.1** nicht in seine Enantiomere zu trennen, wohl aber **2.1** (s.u.). Aus **2.1.1** bzw. **2.1.2** erhält man durch Oxidation mit *Jones'* Reagens in

Aceton bei 0° 1.1.1 bzw. 1.1.2 frei von Nebenprodukten. Nicht umgesetztes Edukt ist leicht zu isolieren und erneut einzusetzen.

Anders als bei den Hydroxy-pyrrolizidinen⁴⁾ ist die absol. Konfiguration aller 2 und damit auch der entspr. 1 bekannt.²⁴⁻²⁷⁾ Das Vorzeichen des Cotton-Effekts im CD-Spektrum der 2.1 ist für die 8S-Konfiguration negativ, für 8R positiv²⁸⁾. Aus den NMR-Spektren bei 60 MHz ist über die Konformation der Ringe infolge zu starker Überlappung der Signale keine Information zu erhalten. Aus dem Röntgenspektrum von 1.1.2a²⁹⁾ folgt, daß zwar der substituierte Ring in der folded (Briefumschlag-) Konformation³⁾ vorliegt, die Ringe jedoch, wie in der Regel bei Pyrrolizidinderivaten, cis-verknüpft sind^{30,31)}. IR-Spektren zeigen die Carbonyl-Valenzbande unabhängig von der Konfiguration bei 1730 bzw. 1735 cm⁻¹ (Methylester).

Diastereoisomerentrennung

Versuche zur Trennung der Diastereoisomere durch fraktionierte Kristallisation der Pikrate von 1c¹⁴⁾ erwiesen sich als ineffektiv; auch die fraktionierte Destillation³⁾ versagte. Hingegen sind die Diastereoisomere auch im präparativen Maßstab bequem an grobkörnigem Kieselgel*) zu trennen; bei einem Verhältnis Probe : Adsorbens von 1 : 200 sind pro Säule etwa 10 Trennungen durchführbar. Im analytischen Maßstab ist außer der DC entgegen Literaturangaben²²⁾ auch die GC geeignet (s. Exp. Teil).

Enantiomerentrennung

Die Racematspaltung der reinen Diastereoisomere erfolgte nach der klassischen Methode durch fraktionierte Kristallisation der Bromcamphersulfonate. Diese ergab bei Einsatz von 1.2c in recht hoher Gesamtausbeute (90 %) 1.2.1c opt. rein, 1.2.2c in 80 % opt. Reinheit. Wie oben beschrieben ist aus 1.1c nach diesem Verfahren nur schwach (ungefähr 5 %) angereichertes Material zu erhalten. Die Anwendung des Verfahrens auf 2.1 führt hingegen zur Isolierung von opt. reinem 2.1.1 („Isoretrone-

24 K. Bowden, I.M. Heilbron, H.E.R. Jones und B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 1946, 39.

25 L.B. Bull, C.C. J. Culvenor und A.T. Tick, *The Pyrrolizidine Alkaloids, Frontiers of Biology* Vol. 9, North-Holland Publ. Corp., Amsterdam 1968.

26 N.K. Kochetkov und A.M. Likhoshershtov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 5, 315 (1965).

27 R.L. Warren, *The Alkaloids*, Ed. R.H.F. Manske, Vol. 12, 245 Academic Press, New York 1970.

28 C.C.J. Culvenor, D.H.G. Crout, W. Klyne, W.P. Mose, J.D. Renwick und P.M. Scopes, *J. Chem. Soc.* 1971, 3653.

29 E. Söderberg, *Acta Chem. Scand.* 25, 615 (1971).

30 C.C.J. Culvenor, M.L. Heffernan und W.G. Woods, *Aust. J. Chem.* 18, 1605 (1965).

31 I.M. Skvortsov und J.A. Elvidge, *J. Chem. Soc.* 1968, 1589.

*) Auch an neutralem und basischem Aluminiumoxid ist die Trennung möglich, doch läßt die Trennleistung schon nach 5-6maliger Probenaufgabe erheblich nach unter gleichzeitiger Verlangsamung des Fließmitteldurchsatzes.

Tab. 1: Dargestellte Pyrrolizidin-1-carbonsäuren und 1-Hydroxymethylpyrrolizidine

Verbindung (kontig.)	Ausbeute % d. Th.	Schmp. (Sdp-Torr) Lit.	[α] _D ²⁵ gef.	Lit.	Perchlorat Schmp.	[α] _D ²⁵	Schmp. Pikrat gef.	Lit.
1.1.1a (1S8S)	93,5	221 228–229 ⁸⁾	– 74,5 ^{a)}	– 71,4 ^{b)} ⁸⁾ – 65,8 ^{b)} ⁵⁾				
1.1.1b	75,5	(60 _{0,5})	– 61,1 ^{e)}		145	– 26,5 ^{a)}	193	197–198 ⁹⁾
1.1.1c	67	(67 _{0,5})	– 71,5 ^{c)}		126 Lit. ²¹⁾ 128–129	– 29,6 ^{a)}	120	118 ¹²⁾ 121
1.1.2a (1R8R)	83	212,4 215–216 ⁷⁾ 228–229 ⁸⁾ 244–245 ¹⁹⁾	+ 40,8 ^{b)}	+ 71,5 ^{b)} ⁸⁾ + 82				
1.1.2b	92	(60 _{0,5})	+ 35,6 ^{e)}	+ 65 ^{e)} ¹⁹⁾	130,4	+ 14,8 ^{a)}	177	
1.1.2c	39	(67 _{0,5})	+ 33,3 ^{b)} + 37,3 ^{e)}	+ 74,7 ^{c)} ¹⁴⁾	118	+ 16,5 ^{a)}	118	
1.2.1a (1R8S)	70	201 215–216 ⁸⁾	– 31,7 ^{a)}	– 32,5 ^{b)} ¹⁵⁾				
1.2.1b	75	(60 _{0,5})	– 40 ^{a)}	– 33 ^{c)} ¹⁵⁾	94	– 28,8 ^{a)}	172	180–181 ^{14,15)}
1.2.1c	56	(67 _{0,5})	– 37,4 ^{b)}	+ 32,7 ^{b)} + 43,6 ^{d)} ¹⁸⁾ + 44,2 ^{d)} ¹⁷⁾ + 42 ^{c)} ²²⁾	127,5	– 27,8 ^{a)}	181	
1.2.2a (1S8R)	72	200 178–179 ⁸⁾	+ 24,3 ^{a)}					
1.2.2b	78	(60 _{0,5})	+ 25,3 ^{a)}		84	+ 17,6 ^{a)}	164	
1.2.2c	61	(67 _{0,5})	+ 29,6		119,5	+ 20,5 ^{a)}	171,5	
2.1.0	95	(80 _{0,5})						
2.1.1 (1S8S)	62	(80 _{0,5}) 39–40 ⁵⁾ (115–116 _{1–2})	– 79,7 ^{e)} – 77,2 ^{a)} + 49,5 ^{e)}	– 77,5 ^{b)} ^{15,16)} – 78,2 ^{b)} ⁵⁾ + 77,5 ^{c)} ¹⁶⁾	88,5	– 36,0 ^{a)}	185	194–195 ⁵⁾
2.1.2 (1R8R)	85	(80 _{0,5})			74	+ 22,5 ^{a)}	183	
2.2.1 (1R8S)	86	(80 _{0,3})	– 14,5 ^{b)}	– 18,1 ^{d)} ¹⁶⁾	56,5	– 10,0 ^{a)}	174	
2.2.2 (1S8R)	94	(80 _{0,3})	+ 9,1 ^{b)}	+ 15,4 ^{b)} ⁷⁾	f)		172	

a) c = 1, CH₃OH; b) c = 1, C₂H₅OH; c) c = 1, C₆H₆; d) c = 1, H₂O; e) c = 1, CHCl₃; f) nicht kristallin (hygroskopisch)

canol⁴) in 62 % Ausbeute²⁰). 2.1.2 ist nicht als kristallines Bromcamphersulfonat zu erhalten, es wird aus der Mutterlauge in 62 % opt. Reinheit isoliert. Die so erhaltenen 1 und 2 sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Mettler FP 1 (korr.). *Optische Drehung*: LEP A 2 (Fa. Zeiss, Oberkochen) 0,5 und 1 dm-Küvetten; D-Wert extrapoliert. CD-Spektralanalysator, CARY 60 mit Aufsatz für Circulardichroismus Nr. 6002, in 1-mm-Quarzglas-Küvette bei 27°. Bandbreite 15 Å. *IR-Spektren*: Modell 237 (Perkin-Elmer). Hochschmelzende Substanzen in KBr, niedragschmelzende und ölige Flüssigkeiten als Film. *NMR-Spektren*: Varian-A-60A (TMS oder Natrium-3-(trimethylsilyl)propansulfonat als inn. Stand.). Lösungsmittel: CDCl₃, CD₃OD. *Drehband-Destillation*: Mikro-Drehbandkolonne nach *Wingler* und *Fritz*. Spaltrohrkolonne (automatische Rücklaufregelung) HMS 500 (Fischer). *GC*: Varian Aerograph 1520 mit WLD, Perkin-Elmer-F7 mit FID. *SC*: Lange, enge Glassäulen, Kieselgel 60 (Merck) Korngröße 0,063–0,2 mm).

Alle Reaktionen wurden dc verfolgt (Fließmittel Chloroform/Methanol/Eisessig/Wasser 66 : 22 : 11 : 1 auf Kieselgel G- bzw. GF-Platten (0,25 mm); Detektion: Jod-Dämpfe und/oder *Dragendorff's*-Reagens). Bei der DC von isolierten Diastereoisomeren bzw. Epimeren trat jeweils nur ein Fleck auf.

1,4,7-Tribromheptan-3-carbonsäure (8)

26,7 g (0,17 mol) 7¹¹) werden in 350 ml 63proz. HBr (d = 1,73) gelöst und in einem 1,5 l Glasautoklaven bei 95–100° 5 Std. erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein hellbraunes Öl ab. Dieses wird in ca. 600 ml Benzol aufgenommen, die wäßrige Phase mit 3 x 150 ml Benzol extrahiert, die Benzolextrakte vereinigt, mit 3 x 20 ml Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Konz. i. Vak. werden 60,9 g (94 %) eines grünlich-bräunlichen, sehr dickflüssigen Öls erhalten, welches in der Kälte nach Monaten schwache Kristallisation zeigt.

IR: 1710 (C=O); 1260 (C-O); 940 (OH-d); 1440 cm⁻¹ (CH). NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2,0 (4) m, CH₂ (2H, 6H); 2,0–2,8 (2) m, CH₂ (5H); 2,8–3,3 (1) m, (3H); 3,50 (4) m, CH₃-; 4,3 (1) m, CHBr.

1,8-H-cis/trans(1R,S,8R,S)-Pyrrolizidin-carbonsäureäthylester (1c)

43 g (0,11 mol) 8 werden in 360 ml absol. Methanol gelöst, bei 0° mit Ammoniak-Gas gesättigt (Gewichtszunahme: 85 g) und 4,5 Std. bei 145° im Autoklaven erhitzt (20–25 atü). Nach dem Erkalten wird die Lösung i. Vak. eingeengt, der Rückstand 2 x mit absol. Äthanol extrahiert und von ungelöstem Ammoniumbromid abgetrennt. Das Filtrat wird i. Vak. eingeengt, der braune ölige Rückstand in 170 ml absol. Äthanol aufgenommen, mit HCl-Gas gesättigt und 5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung auf etwa 0° abgekühlt und die ausgefallenen anorganischen Salze abgetrennt. Nach 2-maligem Aufnehmen und Einengen der Lösung fällt kein anorganisches Salz mehr aus. Der braune, dickflüssige Rückstand wird in 140 ml absol. Äthanol unter Eiskühlung mit 10 ml frisch dest. Thionylchlorid versetzt und bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach 2–4 Tagen wird die Lösung i. Vak. eingeengt und der Rückstand in gesättigter Kaliumcarbonatlösung aufgenommen. Das sich dabei abscheidende, helle Öl wird mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Kaliumcarbonat und Einengen des Filtrats i. Vak. bleibt ein goldgelbes, aminartig riechendes Öl zurück (14,5 g), welches fraktioniert destilliert wird.

Zwischen 65–85° 0,5 Torr gehen 9,0 g (43,5 %) eines farblosen, dünnflüssigen, aminartig-basisch-riechenden Öls von Sdp._{0,5} 67°, (Lit.¹²⁾: 79–80/2,¹⁴⁾ 75–76°/2) über. DC: Rf: 0,55; 0,64 (ca. 6 : 4). IR: 2850–2940 (CH); 1735 (C=O); 1450 (CH₂); 1380 (CH₃); 1175 cm⁻¹ (C=O).

1,8-H-cis- bzw. trans-Pyrrolizidin-1-carbonsäureäthylester (1.1c, 1.2c)

300 g Kieselgel werden, in ca. 1,5 l eines Gemisches von Chloroform/Methanol/Eisessig/Wasser (66 : 22 : 11 : 2) suspendiert, in eine Chromatographiersäule (1,1 m x 3,2 cm) gefüllt. 1 g 1.c wird in 1,5 ml Fließmittelgemisch auf die Säule aufgetragen. In schneller Durchflußrate (ca. 10 ml/3 min), werden im Fraktionssammler je 10 ml abgetrennt (insgesamt 100 Fraktionen). Die Fraktionen werden dc-untersucht. Mischfraktionen werden i. Vak. eingeeengt und erneut eingesetzt. Die gesammelten Fraktionen reiner Diastereomere werden i. Vak. eingeeengt, der Rückstand nach Zugabe von K₂CO₃-Lösung/K₂CO₃ mit Äther quantitativ extrahiert, getrocknet, i. Vak. eingeeengt und destilliert: 0,95 g (95 %) (0,4 g cis, 0,55 g trans).

1,8-H-cis-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.1.c)

IR: 2960, 2860, 1450, 1380 (CH); 1730 (C=O); finger-print: 1290, 1245, 1180, 1130, 1040, 1020, 860 cm⁻¹.

1,8-H-trans-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.2.c)

IR: 2950, 2860, 2800, 1450, 1380 (CH); 1730 (C=O); finger-print: 1290, 1260, 1195, 1175, 1095, 1035, 900, 860 cm⁻¹.

(+)-1,8-H-trans-(1S8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.2.2.c) und (-)-1,8-H-trans-(1R8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.2.1.c)

6,03 g (0,183 mol) 3(+)-Brom-campfersulfonsäure-(8)-Monohydrat werden in 110 ml absol. Essigester gelöst und 3,2 g 1.2.c zugetropft. Nach wenigen Min. fallen die ersten Kristalle aus. Nach 24 Std. werden die Kristalle gesammelt: 3,8 g (Schmp.: 162°, $[\alpha]_D^{27} = 53^\circ$). Diese werden aus 250 ml Essigester umkristallisiert. Nach viermaligem Umkristallisieren bleiben Schmp. und Drehwert konstant. (Schmp. = 170,4°, $[\alpha]_D^{26} = +46^\circ$ (c = 1, C₂H₅OH). Aus der Mutterlauge werden mit Äther und anschließender Eiskühlung nach 1–2 Std. feine, weiße Kristalle abgetrennt (Schmp. = 124°, $[\alpha]_D^{27} = +72^\circ$), Nach 7–8 Umkristallisationen aus Essigester: (Schmp. = 133,3°, $[\alpha]_D^{27} = +72,5^\circ$). Es werden insgesamt 2,93 g farblose Kristalle vom Schmp. 170,4° ($[\alpha]_D^{27} = +46^\circ$) und 3,01 g weiße Kristalle vom Schmp. 133° ($[\alpha]_D^{27} = +72-73^\circ$) gesammelt.

Aus den wäßrigen Lösungen der Salze wird mit Kaliumcarbonat unter Kühlung die Esterbase in Freiheit gesetzt, mit Äther quantitativ extrahiert, die Lösung getrocknet, i. Vak. eingeeengt und destilliert: 900 mg (56 %) farbloses Öl, (1.2.1.c), $[\alpha]_D^{27} = -37,4^\circ$ (c = 1, Äthanol) (Lit.¹⁵) -33°, Benzol) und 977 mg (61 %), 1.2.2.c, $[\alpha]_D^{27} = +29,6^\circ$ (c = 1, Äthanol).

(-)-1,8HH-trans-(1R8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure (1.2.1a)

210 mg (1,15 mmol) 1.2.1c und 900 mg (4 mmol) Bariumhydroxidooctahydrat werden in 10 ml Wasser suspendiert und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird CO₂ eingeleitet, von ausgefallenem Bariumcarbonat abfiltriert und i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Äthanol aufgenommen, das Filtrat erneut i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 2 ml absol. Äthanol aufgenommen, dann 2 ml Essigester, später Äther zugefügt bis weißl. Kristalle ausfallen. Nach 4 Tagen im Kühlschrank werden die Kristalle gesammelt, mit Äther ausgewaschen und getrocknet. (Aufbewahrung unter N₂ und bei -20°): 123 mg (70 %) vom Schmp. 201° (Lit.⁸⁾ 215–216°). IR: 3490, 3400 (-OH); 2950, (CH, CH₂); 1580, 1390 cm⁻¹ (CO₂).

(+)-1,8-HH-trans-(1S8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure (1.2.2.a)

Aus 180 mg (0,98 mmol) **1.2.2.c** und 800 mg (2,5 mmol) Ba(OH)₂ · 8H₂O wie bei **1.2.1.a**: 110 mg (72 %) feine, weiße Kristalle vom Schmp.: 200°, Lit.⁸⁾: 178–179°.

(-)-1,8-HH-trans-(1R8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-methylester (1.2.1.b)

480 mg (3,1 mmol) **1.2.1.a** werden in 3 ml absol. Methanol gelöst, dazu langsam unter Kühlung 0,5 ml Thionylchlorid zugetropft und die Lösung bei Raumtemp. weggestellt. Nach 3 Tagen wird i. Vak. eingeengt und die Esterbase nach Zugabe von Kaliumcarbonat mit Äther quantitativ extrahiert, die Ätherextrakte über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeengt und der Rückstand i. Vak. destilliert: 390 mg (75 %) farbloses, dünnflüssiges, aminartig riechendes Öl vom Sdp._{0,5} 60°. C₉H₁₅NO₂ (169,2) Ber.: C 63,88 H 8,93 N 8,28; Gef.: C 63,50 H 8,80 N 8,27.

(+)-1,8-HH-trans-(1S8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-methylester (1.2.2.b)

Aus 485 mg (3,13 mmol) **1.2.2.a** wie unter **1.2.1.b** beschrieben 413 mg (78 %).

(-)-1,8-HH-trans-(1R8S)-1-Hydroxymethyl-pyrrolizidin (2.2.1).

1,125 g (6,15 mmol) **1.2.1.c** werden in 30 ml absol. Äther gelöst und zu einer Suspension von 0,2 g (5,27 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml absol. Äther langsam zugetropft. Der Ansatz wird unter Rühren 2 Std. unter Rückfluß erhitzt, danach H₂O und 12proz. NaOH zugesetzt, der Rückstand wiederholt mit CHCl₃ ausgewaschen, die vereinigten Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingeengt und i. Vak. destilliert: 742 mg (86 %) farbloses bis schwach-gelbliches Öl vom Sdp._{0,3} 80°, das im Kühlschrank kristallisiert. Rf: 0,20. IR: 3150, 3100 (OH); 2940, 2850, 1450, 1375, (CH); finger-print: 1260, 1170, 1060, 1030, 965, 900, 850, 790, 770, 670 cm⁻¹.

C₈H₁₅NO (141,22) Ber.: C 68,04 H 10,71 N 9,92; Gef.: C 67,69 H 10,59 N 9,84.

NMR (CDCl₃) δ (ppm): 4,38 (1) s, OH; 0,9–2,25 (7) m, 3CH₂, 1CH; 3,60 (2) d, CH₂, J = 6,0 (9H).

(+)-1,8-HH-trans-(1S8R)-1-Hydroxymethyl-pyrrolizidin (2.2.2).

Aus 885 mg (4,83 mmol) **1.2.2.c** in 20 ml absol. Äther und 0,15 g (4 mmol) LiAlH₄ in 20 ml absol. Äther wie unter **2.2.1** beschrieben: 640 mg (94 %) farbloses, sehr hygroskopisches, dickflüssiges Öl vom Sdp._{0,3} 80°, das im Kühlschrank nicht kristallisiert. Rf: 0,20.

(±)-1,8-HH-cis-(1S8S)-Hydroxymethyl-pyrrolizidin(2.1.a).

5,0 g (25,7 mmol) **1.1.c** werden in 125 ml absol. Äther gelöst, zu einer Suspension von 0,8 g (21 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 125 ml absol. Äther langsam zugetropft und anschließend 1,5 Std. unter Rückfluß und Rühren gekocht. Der entstandene Komplex wird mit H₂O und 10proz. NaOH versetzt, bis ein weißes, gut filtrierbares Granulat entsteht. Das Lösungsmittel wird abgetrennt und die weiße Masse gründlich mit Chloroform digeriert (Jod-Probe). Die vereinigten Extrakte werden über Na₂SO₄ i. Vak. eingeengt und i. Vak. destilliert: 3,65 g (95 %) dickflüssiges, farbloses Öl vom Sdp._{0,5} 80°. IR: 3350, 3100 (OH); 2940, 2850, 1450, 1375, 1360 (CH); finger-print: 1280, 1220, 1160, 1100s, 1070, 1030, 1000, 950, 880, 850, 810, 770 cm⁻¹, NMR (CDCl₃) δ (ppm): 5,22 (1) s, (OH); 0,9–2,1 (6) m, 3 CH₂; 2,1–3,5 (6) m, 2 CH₂, 1 CH, 1 CHN; 3,63 (2) d, OCH₂ (9H), J = 7Hz.

C₈H₁₅NO (141,22) Ber.: C 68,04 H 10,71 N 9,92; Gef.: C 67,90 H 10,65 N 9,80.

*(+)*1,8-HH-cis-(1R8R)-Hydroxymethyl-pyrrolizidin (2.1.2) und *(-)*1,8-HH-cis-(1S8R)-1-Hydroxymethyl-pyrrolizidin (2.1.1)

3,55 g (25,2 mmol) 2.1.a werden in 150 ml absol. n-Butanol gelöst und eine Lösung von 8,8 g (26,7 mmol) (+)-3-Bromcampher-3-sulfonsäure-Monohydrat in 150 ml n-Butanol zugefügt. Der Ansatz wird kurz erwärmt und bei Raumtemp. im Dunkeln weggestellt. Nach 1/4 Std. beginnt die Kristallisation. Nach zwei Tagen werden die Kristalle isoliert, mit Äther gewaschen und getrocknet: 8,38 g weiße Kristalle vom Schmp. 198,6°, $[\alpha]_D^{25} = 61,5^\circ$ (MeOH). Diese werden aus Butanol achtmal umkristallisiert: 3,13 g weiße, eiskristallartige Kristalle vom Schmp. 223,3°; $[\alpha]_D^{25} = +44,4^\circ$ (c = 1,0 Methanol). Die Mutterlauge der ersten Fraktion wird auf ca. 40 ml eingengt und bei Raumtemp. erkalten gelassen. Nach zwei Tagen werden 2,12 g feine, weiße Kristalle vom Schmp. 191,2°; $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$ isoliert. Es werden insgesamt 4,05 g Kristalle vom Schmp. 223° und 4,7 g vom Schmp. 188–191° erhalten.

Aus den wäßrigen Lösungen der Salze werden mit Kaliumcarbonat die Basen in Freiheit gesetzt, mit Chloroform quantitativ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, i. Vak. eingengt und destilliert: 1,1 g (62 %) dickflüssiges Öl, in der Kälte allmählich kristallisierend (2.1.1) und 1,51 g (85 %) farbloses, viskoses Öl (2.1.2).

*(-)*1,8-HH-cis-(1S8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure (1.1.1.a)

Eine Lösung von 590 mg (4,17 mmol) 2.1.1 in 20 ml Aceton wird auf 0° gekühlt und in einer Portion unter Umschütteln 4 ml Jones' Reagens zugesetzt (2,6 g Chromoxid, 2,3 g konz. H₂SO₄, H₂O ad 10 ml). Die rotbraune Lösung wird allmählich grün und es fällt ein grüner Niederschlag aus. Das Gemisch wird über Nacht in den Kühlschrank (0°) gestellt, dann mit wenig Bariumhydroxid-Lösung versetzt, das Solvens i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Bariumhydroxid-Lösung alkalisiert und CO₂ bis zur Neutralisation eingeleitet, abfiltriert, der Filtrückstand gründlich mit heißem Wasser digeriert (Jod-Probe) und das Filtrat i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in wenig Äthanol aufgenommen und die Carbonsäure durch ein Aceton/Äther-Gemisch ausgefällt: (470 mg). Die Mutterlauge enthält noch nicht umgesetztes Ausgangsprodukt (DC) und wird nochmals wie beschrieben aufgearbeitet. Es gelingt so, weitere 135 mg Carbonsäure zu isolieren: 605 mg (93,5 %) vom Schmp. 221°, Lit.⁸⁾: 228–229°. Rf: 0,19. IR: 3350, (OH); 2960, 2880 (CH); 1580, 1390 cm⁻¹ (CO₂).

*(+)*1,8-HH-cis-(1R8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure (1.1.2.a)

Aus 910 mg 2.1.2 in 40 ml Aceton und 4,5 ml Jones' Reagens wie 1.1.1.a und Wiederholung des Arbeitsganges nach Isolierung der ersten Kristallfraktion: insg. 830 mg (83 %) feine, weiße Kristalle vom Schmp. 212,4°, Lit.⁷⁾: 215–216°,⁸⁾ 228–229°,¹⁹⁾ 244–245°. Rf: 0,19.

*(-)*1,8-HH-cis-(1S8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-methylester (1.1.1.b)

250 mg (1,62 mmol) 1.1.1.a werden wie unter 1.2.1.b beschrieben umgesetzt: 201 mg (75,5 %) epimer einheitliches, öliges Produkt vom Sdp._{0,5}: 60°, Rf: 0,52. IR: 2940, 2860 (CH), 1735 (C=O); 1440, 1365 (COCH₃); finger-print: 12,95, 1250, 1200, 1170, 1130, 1070, 1040, 1020, 920, 860, 760, 700 cm⁻¹.

*(+)*1,8-HH-cis-(1R8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-methylester (1.1.2.b)

Aus 340 mg (2,2 mmol) 1.1.2.a in 3,5 ml absol. Methanol wie unter 1.2.1.b: 340 mg (92 %) epimer einheitliches, öliges Produkt.

(-)-1,8-HH-cis-(1S8S)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.1.1.c)

340 mg (2,2 mmol) 1.1.1.a werden in 5 ml absol. Äthanol gelöst und in der Kälte 0,8 ml Thionylchlorid zugetropft. Nach Aufarbeitung wie unter 1.2.1.b wird ein dünnflüssiges gelbliches Öl ($[\alpha]_D^{25} -58^\circ$) erhalten, das nach DC zwei Diastereoisomere im Verhältnis 8 : 2 enthält. Die Diastereoisomere werden über Kieselgel wie unter 1.1.c/1.2.c beschrieben getrennt. Nach Destillation des Hauptproduktes im Kugelrohr: 238 mg (67 %) diastereomer einheitliches Öl vom Sdp._{0,2}: 60–65°. Rf: 0,64.

C₁₀H₁₈ClNO₆ (283,7) Ber.: C 42,33 H 6,40 N 4,94 Cl 12,50; Gef.: C 42,21 H 6,39 N 4,85 Cl 12,39.

(+)-1,8-HH-cis-(1R8R)-Pyrrolizidin-1-carbonsäure-äthylester (1.1.2.c)

Aus 300 mg (2,58 mmol) 1.1.2.a in 4 ml absol. Äthanol wie unter 1.2.1.b: Diastereoisomerenmisch, das, nach 1.1.1.c aufgearbeitet, 13,8 mg (39 %) reines Öl vom Sdp._{0,2} 60–65° ergibt.

Anschrift: Prof. Dr. J. Schnekenburger, Gutenbergstr. 76/78, 2300 Kiel.

(Ph 698)

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 186–194 (1977)

Jörg Schnekenburger und Horst Vollhardt¹⁾

Pyrrolizidine V²⁾.

Zur Darstellung diastereoisomer einheitlicher Pyrrolizidin-2-carbonsäuren und 2-Hydroxymethylpyrrolizidine

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel
(Eingegangen am 20. April 1976)

Bei der Cyclisierung von 3-(2-Formyl-pyrrol(1))-propionsäureestern entstehen die 3H-Pyrrolizidin-2- bzw. -6-carbonsäureester 4 bzw. 5. Aus 4 und 5 erhält man durch ein- oder zweistufige katalytische Hydrierung ausschließlich 2,8-H-cis-Pyrrolizidin-2-carbonsäureester 1.1, die bei Gegenwart von Alkanolat partiell zu chromatographisch trennbaren cis-trans-Gemischen 1.1/1.2 epimerisieren. Aus den 1 sind die epimeren 2-Hydroxymethylpyrrolizidine 2.1 und 2.2 zugänglich, deren absolute Konfiguration durch CD-Messung am Produkt einer partiellen Racematspaltung von 2,8-H-cis-2-Hydroxymethylpyrrolizidin zugänglich ist.

1 Teil der Diss. H. Vollhardt, Kiel 1974.

2 4. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Vollhardt, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 177 (1977).