

### 372. N. J. Putochin: Über die Synthese des Prolins.

[Aus d. Laborat. f. Organ. Chemie d. Landwirtschaftl. Akademie zu Moskau.]

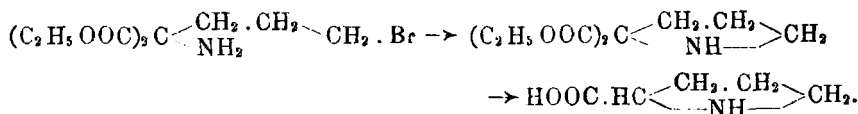
(Eingegangen am 8. Juni 1923.)

Prolin wurde zum ersten Mal im Jahre 1900 von R. Willstätter<sup>1)</sup> aus  $\alpha, \delta$ -Dibrom-propylmalonsäure-ester durch Einwirkung von Ammoniak dargestellt. Das war die allererste Synthese des Prolins. Die zweite Synthese wurde durch E. Fischer<sup>2)</sup> entdeckt, als er durch die Einwirkung von Ammoniak auf Phthalimidopropyl-brom-malonester die  $\alpha, \delta$ -Diamino-valeriansäure (*rac.* Ornithin) zu gewinnen versuchte; die Reaktion mißlang, und statt des Ornithins entstand Prolin. Beide Methoden zur Herstellung von Prolin geben nur geringe Ausbeuten. Im Jahre 1908 haben S. P. L. Sörensen und A. C. Andersen<sup>3)</sup> eine dritte Synthese des Prolins mit einer höheren Ausbeute vorgeschlagen. Bei dieser dritten Synthese gingen die beiden letztgenannten Verfasser vom  $\gamma$ -Brompropyl-phthalimid-malonester (aus Natrium-phthalimid-malonester und Trimethylenbromid gewonnen) aus und ließen auf diesen Ester feingepulvertes Natriumhydroxyd einwirken. Bei dieser Reaktion wurde Phthalsäure abgespalten und Ringschluß beobachtet. Nach den Angaben der Verfasser ist in diesem Fall die Ausbeute des Prolins 87% der theoretisch gefundenen Menge.

Außer diesen drei Synthesen findet man in der Literatur Angaben über die Bildung des Prolins aus  $\alpha$ -Amino- $\delta$ -oxy-valeriansäure beim Eindampfen mit starker Salzsäure<sup>4)</sup>; außerdem wird angegeben, daß Prolin auch bei der Einwirkung von Salzsäure auf  $\gamma$ -Cyanamidopropyl-phthalimid-malonester<sup>5)</sup> (durch Einwirkung von Natrium-cyanamid auf  $\gamma$ -Brompropyl-phthalimid-malonester gewonnen) gebildet wird. Schließlich wird das Prolin auch beim Kochen der  $\delta$ -Benzoylamino-brom-valeriansäure<sup>6)</sup> mit Salzsäure gewonnen.

Beim Arbeiten mit Amino-säuren gelang es mir nachzuweisen, daß die Bildung des Prolins auch auf anderem Wege erfolgen kann; so kann man das Prolin durch unmittelbare Einwirkung von Trimethylenbromid auf den Amino-malonester,  $\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ , darstellen.

Ich nahm an, daß das Wasserstoffatom des mittleren Kohlenstoffs ebenso beweglich wie beim Malonester ist und daß es durch Na ersetzt werden kann. Ich stellte mir vor, daß die Reaktion bei der Einwirkung von Trimethylenbromid folgendermaßen verläuft:



Aus dem Amin, welches nicht an der Réaktion teilgenommen hat, kann bei der Verseifung mit Salzsäure Glykokoll entstehen:  $\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \rightarrow (\text{H}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{COOH}$ ; der Versuch hat meine Voraussetzungen bestätigt.

<sup>1)</sup> B. 33, 1160 [1900].      <sup>2)</sup> B. 34, 454 [1901].

<sup>3)</sup> H. 56, 240 [1908].      <sup>4)</sup> H. 44, 453 [1905], 56, 238 [1908].

<sup>5)</sup> daselbst und Compt. R. d. Lab. de Carlsberg 6, 148 [1905].

<sup>6)</sup> B. 42, 1023, 2989 [1909].

### Beschreibung der Versuche.

#### Gewinnung des Amino-malonesters.

I. Isonitroso-malonester: Malonsäure-diäthylester wurde nach den Angaben von A. Wahl und L. Bouveault<sup>7)</sup> in den Isonitroso-malonester übergeführt, indem man zu einer alkohol. Lösung von Na-Alkoholat (78 g absol. Alkohol und 7 g Natrium) Malonester (50 g) zufügte und in diese Lösung einen Strom von trockenem Salpetrigsäure-methylester unter ständiger Kühlung bei 21—23° einleitete.

Nach Schluß der Reaktion wurde der Alkohol abdestilliert, der freie Isonitroso-malonester durch überschüssige Salzsäure aus dem Na-Salz freigemacht und durch Schütteln mit Äthyläther ausgeschieden; die Ätherlösung wurde mehrmals mit Wasser ausgewaschen. Der freie Isonitroso-malonester wurde in reinem Zustande durch Destillation unter vermindertem Druck (172° bei 12 mm) erhalten. Die Ausbeute betrug bis zu 90% d. Th.

II. Reduktion des Isonitroso-malonesters zum Amino-malonester: Diese Reaktion führte ich nach den Angaben von O. Piloty und J. Neresheimer aus<sup>8)</sup>. 50 g trocknen Isonitroso-malonesters werden in 300 ccm absol. Äther gelöst; zu dieser Ätherlösung wird die theoretische Menge Al-Amalgam zugefügt. Zu der so zubereiteten, in einer Kältemischung gekühlten Mischung läßt man unter ständigem Rühren während einiger Stunden Wasser zutropfen. Nach Beendigung der Reaktion wird die Ätherlösung abfiltriert und das Amin durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff als Hydrochlorid ausgeschieden. Zu dessen Reinigung krystallisiert man es aus heißem Aceton um oder löst es in kaltem Alkohol auf und fällt mit wasserfreiem Äther aus, Schmp. des Amin-Hydrochlorids 162°, Ausbeute gegen 60% d. Th.

Isonitroso-malonester kann auch katalytisch mit Platinmohr reduziert werden. Die Reduktion erfolgt ziemlich glatt mit einer Ausbeute von 60—65%.

Das Platinmohr wurde nach der Methode Loew mit der Abänderung nach Willstätter zubereitet. Die Reduktion wurde in einem kugelförmigen, langhalsigen Glaskolben ausgeführt, aus dem vor dem Einführen des Platinmohrs die Luft durch Kohlensäure verdrängt worden war. Nachdem Platin, Isonitroso-malonester und das Lösungsmittel in den Kolben gebracht waren, wurde die Kohlensäure (bis auf 10 mm Druck) herausgepumpt. Danach wurde der Kolben mit einem Wasserstoffgasometer verbunden. Während der Reaktion wurde der Kolben mechanisch geschüttelt.

5 g Isonitroso-malonester (zweimal im Vakuum destilliert) wurden in 30 ccm absol. Äthyläther gelöst. Im Verlauf von 2 Tagen wurde fast die ganze theoretische Menge Wasserstoff absorbiert (ungefähr 1100 ccm), dazu wurde ungefähr 1 g Platinmohr verbraucht (Platinmohr wurde zweimal je 0,45 g zugegeben). Nachdem die Reduktion zu Ende geführt war, wurde die ätherische Lösung vom Platin abfiltriert und mit trockenem Chlorwasserstoff unter Abkühlung versetzt. Dabei wurden Krystalle des Amin-Hydrochlorids vom Schmp. 162° ausgeschieden.

#### Synthese des Prolins.

1 Gew.-Tl. des Amin-Chlorhydrats wurde in 2 Gew. Tln. absol. Alkohol in einem kugelförmigen Kolben, welcher mit einem Rückflußkühler verbunden war, gelöst. Zur Lösung wird Na-Alkoholat zugegeben (es wird 1 At. Na auf 1 Mol. Chlorwasserstoff und ein Wasserstoffatom in der Gruppe  $\text{CH}(\text{NH}_2)$  berechnet; z. B. wird auf 10 g Amin-Chlorhydrat 2,2 g

<sup>7)</sup> Bl. 29, 960 [1903].

<sup>8)</sup> B. 39, 514 [1906].

Na genommen). Bei der Zugabe von Na-Alkoholat entsteht zuerst ein weißer, feiner, krystallinischer Niederschlag ( $\text{NaCl}$ ); nach einigen Minuten wird die Flüssigkeit gelb, die Niederschlagsmenge nimmt schnell zu und verwandelt sich in einen dicken Brei (das Na-Derivat des Amins). Jetzt wird Trimethylenbromid zugegossen (das Zweifache der theoretischen Menge: auf 10 g Amin-Chlorhydrat 19 g Trimethylenbromid) und die Reaktionsflüssigkeit auf dem Wasserbade (bis zum Sieden des Alkohols) während 6 Stdn. bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion erwärmt.

In dem Maße, wie das Trimethylenbromid in Reaktion tritt, verflüssigt sich die breiige Masse. Zum Schluß der Reaktion bleibt im Kolben nur noch ein schwerer, krystallinischer Niederschlag von  $\text{NaBr}$  und  $\text{NaCl}$  übrig. Die Salze werden abfiltriert, und der Alkohol wird aus dem Filtrat abdestilliert. Der nicht in Reaktion getretene Teil des Trimethylenbromids wird teilweise mit dem Alkohol abdestilliert, doch bleibt sein größerer Teil im Sirup zurück. Um das Trimethylenbromid aus dem Sirup zu entfernen, wird dieser mit Wasser verdünnt, dann destilliert man das Trimethylenbromid mit Wasserdampf ab. Die übrig gebliebene Flüssigkeit wird auf einem Wasserbade bis zum Sirup eingedampft. Um die Abspaltung einer Carboxylgruppe, die Verseifung des Esters und die Ausscheidung der Reste von Chlor- und Bromsalzen herbeizuführen, wird der Sirup 2–3-mal mit starker Salzsäure bearbeitet (auf siedendem Wasserbade). Die Salze werden abfiltriert, und das Filtrat wird wieder bis zum Sirup eingedampft. Nach dem Trocknen im Exsiccator wird die trockne Masse der salzsauren Salze der Aminosäuren in absol. Alkohol gelöst, dabei bleibt ein kleiner Teil der Na-Salze übrig. Die gewonnene alkohol. Lösung wird mit Wasser verdünnt und der Alkohol abdestilliert. Aus der wäßrigen Lösung werden die freien Aminosäuren durch eine Zugabe von frisch gefälltem kohlensauren Silber ausgeschieden.  $\text{AgCl}$  und der Überschuß von  $\text{Ag-Carbonat}$  wird abfiltriert; durch das Filtrat wird ein Strom von Schwefelwasserstoff bis zur restlosen Entfernung des Silbers durchgeleitet. Nachdem das  $\text{Ag}_2\text{S}$  abfiltriert ist, wird die braune Flüssigkeit mit Tierkohle bis zur Entfärbung gekocht, dann wird die Kohle wegfiltriert, das Filtrat auf dem Wasserbade bis zum Sirup eingedampft und endgültig im Exsiccator getrocknet. Die erstarrte Masse wird sorgfältig in der Kälte mit 93-proz. Alkohol (2–3 Stdn.) verrieben; bei solcher Behandlung geht der größte Teil des Prolins in Lösung. Die Nebenprodukte der Reaktion bleiben ungelöst. Nach dem Abfiltrieren wird die nichtgelöste Masse noch 2–3-mal mit Alkohol bearbeitet.

Aus den gewonnenen alkohol. Lösungen wird der Alkohol abdestilliert, der Rest in Wasser gelöst und die Lösung mit frisch gefälltem Kupferoxydhydrat erwärmt. Das Filtrat vom überschüssigen Kupferoxyd wird auf einem Wasserbade bis auf ein kleines Volumen eingedampft; beim Stehenlassen krystallisiert das Kupfersalz des Prolins aus. Das Prolinsalz wird dann aus heißem Wasser umkrystallisiert (I). Die Mutterlauge vom Kupfersalz, die noch Reste des Prolins enthält, wurde nochmals einer Bearbeitung unterzogen: Das Kupfer wurde durch Schwefelwasserstoff gefällt, das Filtrat vom Kupfersulfid bis zum Sirup eingedampft, der Sirup schließlich im Exsiccator getrocknet; die trocknen Aminosäuren wurden sodann in 93-proz. Alkohol gelöst; ein Teil blieb ungelöst. Aus dem in Alkohol gelösten Teil der Aminosäuren krystallisiert nach dem Verdunsten des Alkohols das freie Prolin in Form von zugespitzten Prismen, Schmp. 205°.

Daraus wird auf gewohntem Wege das Kupfersalz des Prolins und so noch eine weitere Menge Prolinsalz gewonnen (Ia). Die Mutterlauge vom Kupfersalz (Ia) enthält noch eine bedeutende Menge Aminosäuren, doch konnte man aus dieser Lösung trotz einer erneuten Bearbeitung keine Krystalle mehr gewinnen; diese Lösung erstarrte zu einer glasigen Masse. Da die Bedingungen der Krystallisation hier sehr schwer sind und wir nur äußerst geringe Mengen der Lösung besaßen, konnten wir hieraus keine Aminosäuren ausscheiden. Aus dem Rest der Aminosäuren, die bei der ersten und zweiten Bearbeitung ungelöst blieben.

wurde auch ein Kupfersalz erhalten (II). Die Analyse deutete hier auf Glykokoll. Unter dem Mikroskop hatte dieses Salz denn auch die Form der kleinen, feinen, für das Glykokoll charakteristischen Nadeln.

Kupfersalz des Prolins (I und Ia): 0.1979, 0.1888 g Sbst.: 0.2657, 0.2532 g CO<sub>2</sub>, 0.1090, 0.1878 g H<sub>2</sub>O, 0.0487, 0.0458 g Cu O. — 0.1947, 0.1822 g Sbst.: 15.1, 14.2 ccm N (25°, 752.7 mm).

Bestimmung des Krystallwassers (im Exsiccator über H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im luftverdünnten Raum). 0.3756 g Sbst.: 0.0412 g H<sub>2</sub>O.

(C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO)<sub>2</sub>Cu + 2 H<sub>2</sub>O.

Ber. C 36.63, H 6.10, Cu 19.43, N 8.54, H<sub>2</sub>O 10.99.

Gef. » 36.56, 36.57, » 6.12, 6.24, » 19.62, 19.37, » 8.53, 8.54, » 10.97.

Analyse des Kupfersalzes des Glykokolls (II) (getr. bei 100° bis zum konstanten Gewicht). 0.1250, 0.1541 g Sbst.: 0.1049, 0.1290 g CO<sub>2</sub>, 0.0435, 0.0530 g H<sub>2</sub>O, 0.0473, 0.0581 g Cu.

(NH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.COO)<sub>2</sub>Cu (wasserfrei). Ber. C 22.63, H 3.73, Cu 30.05,  
Gef. » 22.88, 22.84, » 3.86, 3.82, » 30.21, 30.12.

Bestimmung des Krystallwassers. 0.3308 g Sbst.: 0.0287 g H<sub>2</sub>O.

(NH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.COO)<sub>2</sub>Cu + H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 8.51. Gef. H<sub>2</sub>O 8.68.

Berechnet man das gewonnene Prolin aus dem angewandten Amino-ester, so wurden in unseren Versuchen nahezu 25% der theoretischen Menge erhalten (aus 10 g des salzsauren Salzes des Amino-malonesters ungefähr 2 g Kupfersalz).

### 373. N. J. Putochin: α-Pyrrolidyl-carbinol.

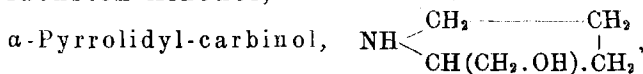
[Aus d. Laborat. f. Organ. Chemie d. Landwirtschaftl. Akademie zu Moskau.]

(Eingegangen am 8. Juni 1923.)

Es sind viele Alkohole, Derivate des Pyrrolidins, in der Literatur nach den Arbeiten von Heß<sup>1)</sup> bekannt. Man kann folgende von diesen Derivaten nennen: 1-α-Pyrrolidyl-propan-2-ol, 1-α-N-Methyl-pyrrolidyl-propan-2-ol, α-Pyrrolidyl-methyl-carbinol, α-Pyrrolidyl-äthyl-carbinol, α-Pyrrolidyl-äthylalkohol und viele andere.

Es sind vorzugsweise dicke Flüssigkeiten mit hohem Siedepunkt, die in Wasser, Chloroform und Äther leicht löslich sind; diese Flüssigkeiten besitzen einen unangenehmen Geruch, reagieren alkalisch und nehmen leicht die Kohlensäure der Luft auf.

Bei meinen Arbeiten mit Pyrrolidin-Derivaten ist es mir gelungen, den einfachsten Alkohol,



zu gewinnen. Dieser Alkohol wurde vor einigen Jahren zum ersten Mal in unserem Laboratorium von P. A. Sawwin in Form des Chloroplatinats erhalten. Doch gelang es Sawwin nicht, den freien Alkohol zu gewinnen. Ich habe mich der Methode von L. Bouveault und J. Blanc, die in der Reduktion der Amino-säure-ester mit metallischem Natrium besteht, bedient.

Ich benutzte als Ausgangsmaterial den Äthylester des Prolins. Der Prolinester wurde nach der allgemeinen Methode der Esterifikation der Amino-säuren von Fischer erhalten. Die Reduktion wurde folgendermaßen ausgeführt:

1) B. 46, 3125 [1913], 48, 1887, 1893 [1915], 50, 344 [1917].

2) Bl. 31, 669 [1904].