

# 204. Richard Kuhn und Gerhard Osswald: Neue Synthese von $\beta$ -Pyrrolidonen; Darstellung von DL- $\gamma$ -Oxo-prolin, DL-*allo*-Hydroxy-prolin und 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2)

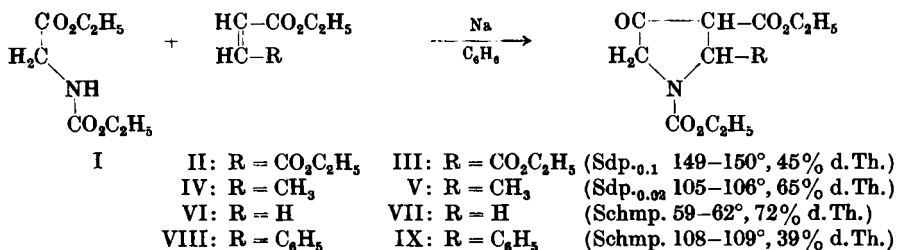
[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,  
Institut für Chemie, Heidelberg]

(Eingegangen am 24. Februar 1956)

N-Carbäthoxy-glycinester-natrium reagiert mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäure-estern  $R-CH=CH-CO_2C_2H_5$  in Benzol unter Bildung von 1.3-Dicarbäthoxy-pyrrolidonen-(4), die in 2-Stellung den Rest R tragen (40–70% d. Th.). Diese Reaktion macht das DL- $\gamma$ -Oxo-prolin, das ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung schon in der Kälte reduziert, gut zugänglich. Sie erschließt überdies neue Wege zum DL-Hydroxy-prolin und DL-*allo*-Hydroxy-prolin und hat es ermöglicht, die 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) zu gewinnen. Die Abspaltung der Äthoxygruppe gelang mit  $AlBr_3$  in Benzol. So gewonnene Lösungen von 4-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(2) zeigen wesentlich andere Eigenschaften als diejenigen, die T. Minagawa für Oxyminalin angegeben hat. Dieser Substanz, die als Spaltstück aus der prosthetischen Gruppe eines Ferments (Pectase) erhalten worden war, hatte man die Konstitution der 4-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(2) zugeschrieben. Die von uns gewonnenen Lösungen geben mit Oxydationsmitteln einen schwer löslichen tiefblauen Farbstoff.

Im Gegensatz zu den leicht zugänglichen  $\alpha$ -Pyrrolidonen sind erst wenige  $\beta$ -Pyrrolidone bekannt geworden, die zudem alle am N-Atom noch Substituenten tragen<sup>1)</sup>. Versuchen, die Stammsubstanz, das  $\beta$ -Pyrrolidon, zu synthetisieren, blieb ein Erfolg versagt<sup>2)</sup>. Es war zu erwarten, daß  $\beta$ -Pyrrolidone mit freier NH-Gruppe, insbesondere wenn sie in enolisierter Form vorliegen, infolge der Gruppierung  $-C(OH)=CH-NH-$  starke Reduktionsmittel von der Art der Ascorbinsäure sein würden und unter Umständen nur geringe Stabilität besitzen könnten.

Die Ringschlußreaktion: Die Umsetzung der Na-Verbindung des N-Carbäthoxy-glycinesters (I) mit der äquivalenten Menge von Fumarsäurediäthylester (II), Crotonsäureäthylester (IV), Acrylsäureäthylester (VI) oder



<sup>1)</sup> A. T. de Mouilpied, J. chem. Soc. [London] 87, 435 [1905]; E. A. Prill u. S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc. 55, 1233 [1933]; A. H. Cook u. K. J. Reed, J. chem. Soc. [London] 1945, 399; P. L. Southwick, D. I. Sapper u. L. A. Pursglove, J. Amer. chem. Soc. 72, 4940 [1950]; N. J. Leonard u. Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 73, 2371 [1951]. <sup>2)</sup> L. Ruzicka u. C. F. Seidel, Helv. chim. Acta 5, 715 [1922].

Zimtsäure-äthylester (VIII) in Benzollösung führt, wie wir gefunden haben, schon bei Zimmertemperatur in exothermer Reaktion direkt zu 2-substituierten *N*-Carbäthoxy-3-carbäthoxy- $\beta$ -pyrrolidonen.

Die in Ausbeuten von 40–70% d. Th. erhaltenen cyclischen Ketoester lösen sich nicht nur in verd. Natronlauge, sondern auch schon in verd. Natriumcarbonatlösung; beim Ansäuern der alkalischen Lösungen fallen sie unverändert wieder aus. Mit  $\text{FeCl}_3$  erhält man intensiv rote bis violette Färbungen. Der Enolgehalt, in alkoholischer Lösung mit Brom nach K. H. Meyer titriert, liegt bei den 4 dargestellten Substanzen zwischen 60 und 90%. Mit Diazomethan erhält man die entsprechenden Enolmethyläther, mit  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Acetat in wäßrig-alkoholischer Lösung kristallisierte, intensiv grüne  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Komplexe, die sich leicht in Chloroform lösen. Mit Zinkstaub erhitzt, geben die Verbindungen rote bis violette Fichtenspanreaktionen. Die Chlor/Benzidin-Reaktion nach H. N. Rydon und P. W. G. Smith<sup>3)</sup>, mit deren Hilfe man  $-\text{CO}-\text{NH}$ -Gruppen (Blaufärbung) von  $-\text{CO}-\text{NR}$ -Gruppen unterscheiden kann, fällt in allen Fällen negativ aus.

An Derivaten der Ketoform sind kristallisierte Semicarbazone und Thiosemicarbazone leicht erhältlich. Mit *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin erhält man die Ester der Enolform. Auffallend ist, daß bei der Umsetzung der Na-Verbindung des 1.2.3-Tricarbäthoxy-pyrrolidons-(4) mit Alkyl- und Acylhalogeniden bisher keine C-Derivate, sondern ausschließlich Äther bzw. Ester der Enolform erhalten wurden.

Die Theorie bzw. der Mechanismus der Ringschlußreaktion wird an anderer Stelle erörtert<sup>4)</sup>. Entsprechend den beiden asymm. C-Atomen können III und V Gemische von Stereoisomeren sein; für die schön kristallisierenden Reaktionsprodukte VII und IX können wir keine Angabe über die Konfiguration machen. Schon beim nächsten Schritt der Synthese verschwindet jedoch das Asymmetrie-Zentrum an C<sup>3</sup>.

Ketonspaltung: Man erhitzt die cyclischen  $\beta$ -Ketosäure-ester (III, V, VII, IX) mit konz. Salzsäure, wobei die  $\text{CO}_2$ -Abspaltung nach etwa 30 Min. beendet ist. Im Falle des 1.2.3-Tricarbäthoxy-pyrrolidons-(4) (III) wird auch



- X: R =  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$  (Sdp.<sub>12</sub> 170–175°, 71% d. Th.)  
 XI: R =  $\text{CH}_3$  (Sdp.<sub>15</sub> 127–128°, 81% d. Th.)  
 XII: R = H (Sdp.<sub>12</sub> 122–132°, 73% d. Th.)  
 XIII: R =  $\text{C}_6\text{H}_5$  (Schmp. 45°, 93% d. Th.)

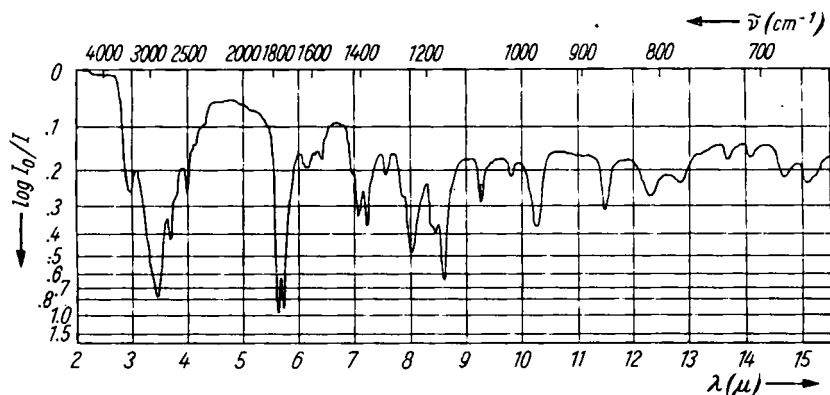
die Estergruppe in 2-Stellung teilweise verseift. Aus diesem Grunde wird zur Gewinnung von X anschließend durch Kochen mit 10-proz. Salzsäure in Äthanol erneut verestert. Die Ausbeuten bei der Ketonspaltung betragen 70 bis 90% d. Theorie.

<sup>3)</sup> Nature [London] 169, 922 [1952]. <sup>4)</sup> G. Osswald, Dissertat., Heidelberg 1956.

Die Pyrrolidone X, XI, XII, XIII lösen sich nicht in verd. Natronlauge und geben keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion. Mit dem Verlust der 3-ständigen Carbäthoxygruppen ist das Enolisierungsbestreben verlorengegangen. Mit Semicarbazid und mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagieren diese Ketone leicht. Über die Semicarbazone, deren Spaltung mit verd. Salzsäure möglich ist, können sie bequem gereinigt werden. Das 1,2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (X) reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung schon in der Kälte. Es liefert ein Diäthylmercaptal, das sich mit  $\text{KMnO}_4$  zum Disulfon oxydieren ließ.

DL- $\gamma$ -Oxo-prolin (XIV): Die Verseifung von X mit Bariumhydroxydlösung führte zu wenig befriedigenden Ergebnissen. Am besten hat sich die Verseifung mit 57-proz. Jodwasserstoffsäure bei  $\sim 100^\circ$  bewährt. Während des Erhitzens entweicht Kohlendioxyd und das gebildete Äthyljodid destilliert ab.

Durch Schütteln mit einer Suspension von Silberchlorid wird das Hydrojodid ins Hydrochlorid verwandelt. Reinausbeute: 40–45 % der Theorie. Im IR-Spektrum zeigt das DL- $\gamma$ -Oxo-prolin-hydrochlorid, wie erwartet, 2 Carbonylbanden bei  $5.65$  und  $5.75\mu$  und die für Amin-hydrochloride typischen Banden zwischen  $3$  und  $4.5\mu$  (Abbild. 1). Die Substanz erinnert in vielen



Abbild. 1. IR-Spektrum des DL- $\gamma$ -Oxo-prolin-hydrochlorids (XIV) (gepreßt in KBr)

Eigenschaften an die Amadori-Körper, die gleichfalls die Gruppierung  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{NH}-$  besitzen. Sie reduziert ammoniakalische Silberlösung und Fehlingsche Lösung bereits in der Kälte. In alkalischer Lösung werden auch Tillmans Reagens, Methylenblau und Triphenyltetrazoliumchlorid glatt reduziert. Die Verbindung gibt mit *o*-Dinitrobenzol und verd. Natronlauge intensive Violettfärbung<sup>5)</sup>.

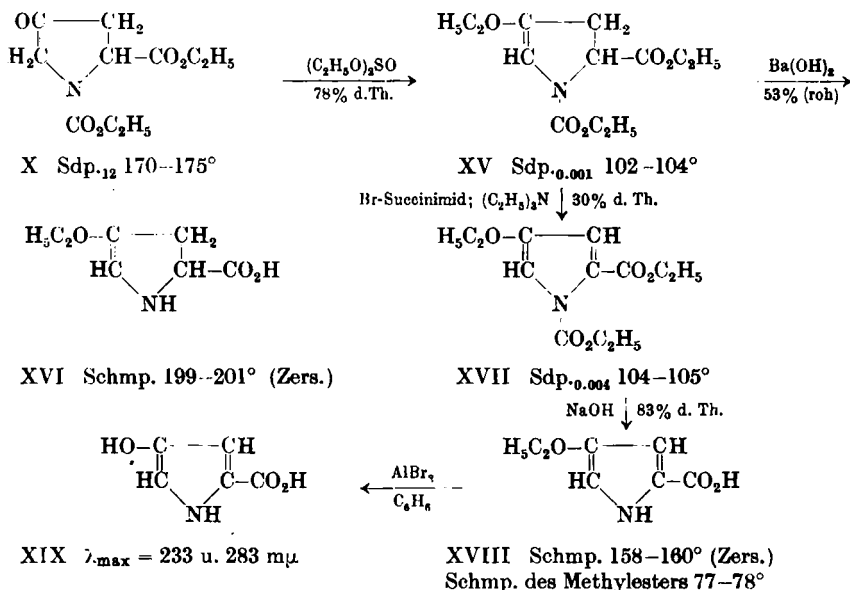
DL-*allo*-Hydroxy-prolin: Das 1,2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (X) liefert bei der Hydrierung mit  $\text{PtO}_2$  in Methanol unter Aufnahme von 1 Mol.

<sup>5)</sup> Nach Abschluß dieser Untersuchung erschien in Angew. Chem. 67, 766 [1955], ein Referat über einen Vortrag von B. Witkop, in dem ohne nähere Angaben erwähnt wurde, daß A. A. Patchett das Hydrochlorid des  $\gamma$ -Oxo-prolins synthetisch erhalten habe.

Wasserstoff einen Hydroxy-ester, dessen Verseifung mit Bariumhydroxydlösung reines DL-*allo*-Hydroxy-prolin (frei von DL-Hydroxy-prolin) liefert. Schmp. 241–242°. Das violettstichig blaue  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salz ist in Wasser sehr leicht löslich. Hydriert man X in Eisessig mit  $\text{PtO}_2$ , so werden 2 Moll. Wasserstoff aufgenommen, und man erhält durch anschließende Verseifung DL-Prolin.

DL-Hydroxy-prolin: Wird mit Aluminiumisopropylat nach Meerwein-Ponndorf reduziert und anschließend mit Bariumhydroxydlösung verseift, so erhält man, wie die Trennung über die  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salze ergibt, auf etwa 2 Tle. *allo*-Hydroxy-prolin 1 Tl. Hydroxy-prolin, dessen hellblaues  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salz in Wasser schwer löslich ist.

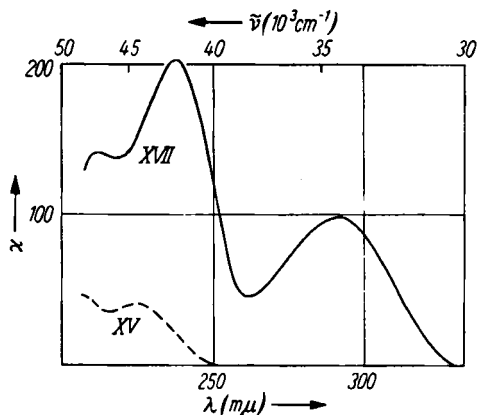
4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2): In der Absicht, das 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (X) in das Diäthylketal zu verwandeln, ließen wir darauf Diäthylsulfite<sup>6)</sup> einwirken. Unter Abspaltung von Äthanol erhielten wir jedoch unmittelbar 1.2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin (XV bzw. das isomere - $\Delta^3$ -Pyrrolin), das sich durch Bariumhydroxydlösung zur 4-Äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin-carbonsäure-(2) (XVI bzw. zur isomeren - $\Delta^3$ -Verbindung) verseifen ließ, die mit Phenylisocyanat eine krist. *N*-Anilinoformylverbindung sowie mit  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Acetat ein in Wasser sehr schwer lösliches krist.  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salz von blaßblauer Farbe liefert:



Mit *N*-Bromsuccinimid wurde der Ester XV bromiert und anschließend mit Triäthylamin HBr zu XVII abgespalten. Die dabei eintretende Änderung des UV-Spektrums ist aus Abbild. 2 ersichtlich. Die alkalische Verseifung der Estergruppen führte zur 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) (XVIII). Cha-

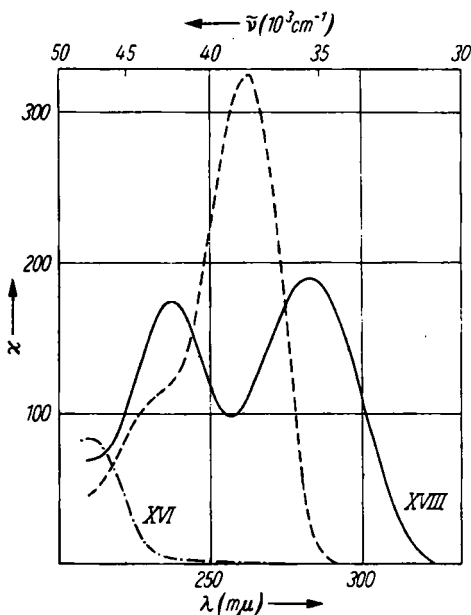
<sup>6)</sup> W. Voss, Liebigs Ann. Chem. 485, 293 [1931].

rakteristisch ist das in Methanol schwer lösliche Thallium(I)-Salz, das sich in perlmutterglänzenden Blättchen abscheidet. Die 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) (UV-Spektrum in Abbild. 3) reduziert nicht ammoniakalische Silberlösung; mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd gibt sie intensive Rotfärbung; mit diazotiertem *m*-Nitranilin einen ziegelroten Azofarbstoff.



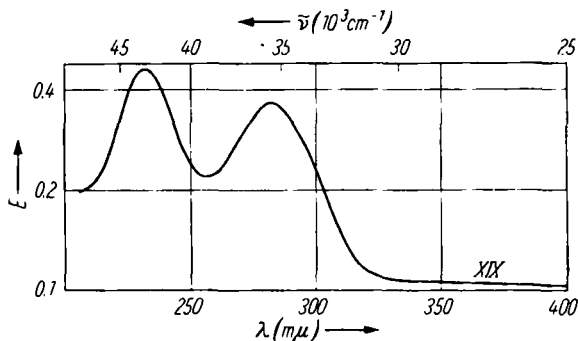
Abbild. 2. UV-Spektren von 1,2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin (XV) und 1,2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy-pyrrol (XVII) in Methanol

$$x = \frac{2.30}{c \cdot d} \cdot \log \frac{I_0}{I}$$



Abbild. 3. UV-Spektren von 4-Äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin-carbonsäure-(2) (XVI), 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) (XVIII) und Pyrrol-carbonsäure-(2) (---) in Methanol

Die üblichen Methoden der Ätherspaltung (Aluminiumchlorid, Pyridinhydrochlorid, konz. Salzsäure) haben, da sie zu energische Bedingungen erfordern, es uns nicht ermöglicht, von der Äthoxysäure XVIII zur 4-Hydroxypyrrol-carbonsäure-(2) (XIX) zu gelangen. Nur die von P. Pfeiffer und E. Haack<sup>7)</sup> stammende Methode der Ätherspaltung mit Aluminiumbromid in siedendem Benzol hat sich als hinreichend schonend erwiesen. Nach Zersetzung mit eiskalter verd. Schwefelsäure ließ sich die gesuchte Hydroxysäure (XIX) mit Benzylalkohol-Äther ausschütteln. Die intensive Rotfärbung mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd und die Reduktion von kalter ammoniakalischer Silberlösung dienten als Test bei der Aufarbeitung. Die 4-Hydroxypyrrol-carbonsäure-(2) ließ sich dem Benzylalkohol-Äther durch Natriumhydrogencarbonatlösung leicht entziehen. Zur Überführung des Natriumsalzes in die freie Säure benutzten wir den Kationenaustauscher IR 120 (H<sup>+</sup>). Die so erhaltene wäßrige Lösung der freien Säure wurde mit Tierkohle vorsichtig so weit als möglich entfärbt und gefriergetrocknet. Laut Titration mit Tillmans Reagens in 0.1 *m* Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> nach H. von Euler<sup>8)</sup> enthielten so dargestellte Präparate 30–35 % reduzierendes Enolamin. Das UV-Spektrum der wäßrigen Lösung (Abbild. 4) zeigt 2 Banden bei 233 und 283  $m\mu$ . Weder durch Sublimation i. Hochvak. noch durch Kristallisationsversuche aus verschiedenen Lösungsmitteln konnte die Substanz rein erhalten



Abbild. 4. UV-Spektrum der 4-Hydroxypyrrol-carbonsäure-(2) (XIX) in Wasser

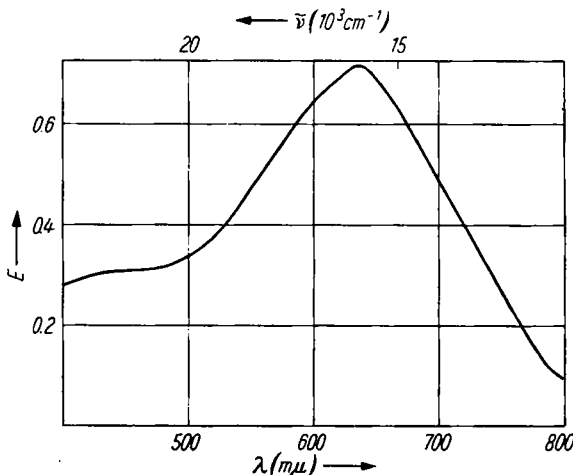
werden. Es gelang jedoch, durch Umsetzung mit diazotiertem *m*-Nitrilanilin einen rotbraunen Azokörper der richtigen Zusammensetzung C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> zu gewinnen, der sich als äthoxylfrei erwies. Die Analysen des Azokörpers zeigen, daß die Spaltung durch AlBr<sub>3</sub> eingetreten war und daß dem Spaltprodukt die Bruttoformel C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>N zukommt. Der aus 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) in gleicher Weise dargestellte Azokörper hatte den erwarteten Äthoxylgehalt.

Sehr charakteristisch für die erhaltenen Lösungen der 4-Hydroxypyrrol-carbonsäure-(2) ist die Leichtigkeit, mit der sie unter der Einwirkung verschiedener Oxydationsmittel einen tiefblauen Farbstoff bilden. Setzt man

<sup>7)</sup> Liebigs Ann. Chem. **460**, 156 [1928].

<sup>8)</sup> H. v. Euler, Reduktone, S. 2; Verlag Encke, Stuttgart 1950.

z. B. eine alkoholische Jodlösung zu, so wird das Jod momentan entfärbt, und unmittelbar darauf färbt sich die Lösung durch den sich feinflockig abscheidenden Farbstoff tief violettblau. Der in festem Zustand bronzeglänzende Farbstoff ist in fast allen Lösungsmitteln praktisch unlöslich. Die Lösung in Dimethylformamid ist indigblau und zeigt eine Absorptionsbande bei  $635\text{ m}\mu$  (Abbild. 5). Verd. Natronlauge löst sehr leicht mit rein blauer Farbe; beim Ansäuern fällt der Farbstoff wieder aus. Die alkalische Lösung wird durch Dithionit entfärbt. Die Ähnlichkeit mit Indoxyl bzw. mit Indigo ist auffallend.



Abbild. 5. Lichtabsorption des durch Oxydation von 4-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(2) (XIX) mit Jod erhaltenen blauen Farbstoffs, gelöst in Dimethylformamid

T. Minagawa<sup>9)</sup> hat als Spaltstück eines gereinigten Pectase-Präparats eine kristallisierte Verbindung (Oxyminalin) erhalten, der er die Konstitution der 4-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(2) zuschrieb. Unsere Befunde lassen sich mit den seinigen nicht in Einklang bringen.

Hrn. Dr. W. Otting haben wir für die Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren, Hrn. H. Trischmann für die Durchführung von Mikrohydrierungen zu danken.

#### Beschreibung der Versuche

1.2.3-Tricarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (III): In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Calciumchlorid-Rohr und Tropftrichter werden zu 8.6 g Natrium-Draht in 700 ccm trockenem Benzol 66 g *N*-Carbäthoxy-glycin-äthylester<sup>4,10)</sup> gegeben. Man erhitzt bis zur beginnenden Wasserstoffentwicklung, entfernt dann die Heizquelle und überläßt das Gemisch 2–3 Stdn. sich selbst. Nach dieser Zeit hat sich das Natrium unter stürmischer Wasserstoffentwicklung und unter Bildung der voluminösen Na-Verbindung des *N*-Carbäthoxy-glycinesters gelöst. Die Darstellung der Na-Verbindung gelingt auch ohne Erhitzen, wenn man das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen läßt.

<sup>9)</sup> Proc. Imp. Acad. [Tokyo] **21**, 33, 37 [1945]; Referat: Angew. Chem. **65**, 310 [1953].

<sup>10)</sup> E. Fischer u. E. Otto, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 2107 [1903].

Zu der kalten Benzol-Suspension der Na-Verbindung läßt man unter Umschütteln oder Rühren aus einem Tropftrichter 65 g Fumarsäure-diäthylester<sup>11)</sup> fließen. Dabei geht die Na-Verbindung in exothermer Reaktion allmählich in Lösung. Gleichzeitig wird das anfangs farblose Reaktionsgemisch gelb, orange und schließlich rotorange. Nach etwa 15 Min. ist eine völlig klare, orangefarbene Lösung entstanden. Man läßt diese 10–12 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemperatur stehen und kocht sie anschließend noch 20–30 Min. unter Rückfluß. Die erhaltene Reaktionslösung wird nach Zugabe von etwa 200 ccm Äther auf 600 ccm Eiswasser gegossen und das Ganze kräftig durchgeschüttelt. Hierbei geht das rotbraune Reaktionsprodukt als Na-Verbindung in die wäßrige Phase. Man trennt die wäßr. Schicht ab und schüttelt die fast farblose organische Phase noch zweimal mit je 150 ccm Eiswasser aus. Die vereinigten wäßr. Auszüge werden mit etwa 150 ccm Äther gewaschen und dann auf ein Gemisch aus 12 ccm konz. Schwefelsäure und 150 g Eis gegossen. Die freie Verbindung scheidet sich dabei in Form eines schwach rotbraunen Öles ab, zu dessen Abtrennung die wäßrige Lösung mit Kochsalz gesättigt und dann so oft mit Essigester ausgeschüttelt wird, bis der letzte Auszug keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion mehr gibt. Dies ist nach 3–4 maligem Ausschütteln mit je 150–200 ccm Essigester der Fall. Die vereinigten Essigesterauszüge werden mit etwa 100 ccm einer kalt gesätt. Natriumchloridlösung, die etwa 0.5 g  $\text{NaHCO}_3$  gelöst enthält, gewaschen und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gut getrocknet. Der Essigester wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand, ein rotbraunes, dickes Öl, i. Hochvak. fraktioniert. Rohausb. 98.5 g (87.5% d. Th.).

Die Ausbeuten an Rohprodukt lagen bei 10 Ansätzen (0.25–0.4 Mol) zwischen 80 und 87% d. Theorie. Bei 149–150°/0.1 Torr (154–158°/0.4 Torr) gehen unter anfänglicher geringer Zersetzung 52 g (46.5% d. Th.) eines farblosen, dicken Öles über. Die durchschnittliche Ausbeute bei 5 Ansätzen betrug 45% d. Th. (bezogen auf *N*-Carbäthoxyglycinester). Zur Analyse wurden einige Tropfen der Mittelfraktion abgenommen.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_7\text{N}$  (301.3) Ber. C 51.82 H 6.36 N 4.65  $\text{OC}_2\text{H}_5$  44.87

Gef. C 52.05 H 6.49 N 4.66  $\text{OC}_2\text{H}_5$  44.26

Das Semicarbazon schmilzt, aus Alkohol/Wasser (1:1) umkristallisiert, bei 183 bis 185° (Ausb. 92% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_4$  (358.4) Ber. C 46.92 H 6.19 N 15.64 Gef. C 46.92 H 6.42 N 15.61

Das Thiosemicarbazon bildet, aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, ein weißes Kristallpulver vom Schmp. 164–164.5° (Ausb. 89.5% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$  (374.4) Ber. C 44.91 H 5.92 N 14.97 S 8.56

Gef. C 44.89 H 5.94 N 14.65 S 8.62

Die *p*-Nitrobenzoylverbindung kristallisiert aus Äthanol in schwach orangefarbenen Kriställchen vom Schmp. 99.5–101° (Ausb. 58% d. Th.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{N}_2$  (450.4) Ber. C 53.33 H 4.92 N 6.22 Gef. C 53.72 H 4.98 N 6.50

Kupferkomplexverbindung: Aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, Schmp. 99 bis 101°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_{14}\text{N}_2\text{Cu}$  (664.1) Ber. C 47.02 H 5.46 N 4.22 Cu 9.54

Gef. C 47.16 H 5.61 N 4.08 Cu 9.70

Enolgehaltsbestimmung: Die Bestimmung wurde nach der von K. H. Meyer<sup>12)</sup> angegebenen Methode in Alkohol bei –5 bis –10° durchgeführt. Die Lösung von 0.786 g III in 20 ccm Alkohol verbraucht 42.3 ccm  $n_{10}$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ; Enolgehalt 80.8%. Weitere Bestimmungen ergaben 84.0%; 82.3%; 81.0%.

Äquiv.-Gew.: Durch Titration mit  $n_{100}$  NaOH gegen Phenolphthalein: Ber. 301, gef. 296, 311.

Enolmethyläther: Zu einer Lösung von 6 g III in 100 ccm absol. Äther gibt man anteilweise soviel einer aus 5 g Nitrosomethylharnstoff und 50 ccm Äther bereiteten Diazomethan-Lösung, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt und keine Stickstoffentwicklung mehr zu beobachten ist (30–35 ccm). Man läßt die Reaktionslösung über Nacht

<sup>11)</sup> R. O. Clinton u. S. C. Laskowski, J. Amer. chem. Soc. 70, 3136 [1948].

<sup>12)</sup> Liebigs Ann. Chem. 380, 222 [1911].



bei Zimmertemperatur stehen und dampft dann das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand stellt einen schwach gelb gefärbten Sirup dar (6.1 g = 97% d. Th.). Er wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung nacheinander mit 1*n* HCl und 1*n* NaOH gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein Sirup zurück, der bei der Destillation i. Hochvak. bei 125–130°/5·10<sup>-3</sup> Torr übergeht. Das farblose, sirupöse Destillat beginnt nach 1–2 Tagen zu kristallisieren. Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (1:3) in der Kälte schmilzt die farblose Verbindung bei 65–68°. Sie gibt keine FeCl<sub>3</sub>-Reaktion. Zur Analyse wurde 24 Stdn. bei 20°/14 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>N (315.3) Ber. C 53.32 H 6.71 N 4.44 Gef. C 53.47 H 6.44 N 4.28

Umsetzung der Na-Verbindung von 1.2.3-Tricarbäthoxy-pyrrolidon-(4) mit Benzylbromid: In einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Calciumchlorid-Rohr und Tropftrichter werden zu 800 mg Na-Draht in 100 ccm reinem Dioxan 10 g III gegeben. Unter mäßiger Wasserstoffentwicklung geht das Na allmählich in Lösung. Gegen Schluß der Reaktion werden die noch vorhandenen Na-Reste durch Erhitzen vollends in Lösung gebracht. Nach dem Abkühlen versetzt man die gelbe, viscosa Lösung mit 6 g Benzylbromid und kocht 8 Stdn. unter Rückfluß. Das bei der Umsetzung entstehende NaBr fällt in feinverteilter, flockiger Form aus. Sobald die Lösung keine nennenswerte FeCl<sub>3</sub>-Reaktion mehr gibt, dampft man das Dioxan i. Vak. weitgehend ab, nimmt den Rückstand in 150–200 ccm Äther auf und saugt vom ausgeschiedenen NaBr ab. Die äther. Lösung wird zuerst mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, dann mit wenig Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und nach Behandeln mit Tierkohle eingedampft. Als Rückstand erhält man 11.8 g (91% d. Th.) orange gefärbtes, dickes Öl, das noch Spuren Benzylbromid enthält. Die Substanz gibt keine FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

Bei der Destillation i. Hochvak. (Kugelrohr) geht die Verbindung – nach einem geringen Vorlauf – bei 135–145°/5·10<sup>-3</sup> Torr (Luftbadtemperatur) als farbloses, viscoses Öl über. Zur Analyse wurde die Substanz zweimal i. Hochvak. destilliert.

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>O<sub>7</sub>N (391.4) Ber. C 61.37 H 6.44 N 3.58 Gef. C 60.93 H 6.48 N 3.37

Die Verbindung bildet weder ein Semicarbazon, noch ein 2.4-Dinitrophenylhydrazon. Demnach hat keine C-Alkylierung, sondern O-Alkylierung stattgefunden. Die vorliegende Verbindung ist daher als Enolbenzyläther von III anzusprechen.

Umsetzung der Na-Verbindung von 1.2.3-Tricarbäthoxy-pyrrolidon-(4) mit *p*-Nitrobenzoylchlorid: Zu der aus 0.3 g Na-Draht und 4 g III in 50 ccm reinem Dioxan auf bekannte Weise hergestellten gelben Lösung der Na-Verbindung von III werden 2.4 g *p*-Nitrobenzoylchlorid, gelöst in einigen ccm Dioxan, gegeben. Nach 1stdg. Erhitzen auf dem Dampfbad destilliert man das Dioxan i. Vak. ab, zerstört die noch vorhandenen Na-Reste mit Alkohol und versetzt dann mit gleichen Volumina (ca. 100 ccm) Äther und Wasser. Das Gemisch wird gut durchgeschüttelt, die ätherische Phase abgetrennt und so oft mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, bis das Waschwasser keine FeCl<sub>3</sub>-Reaktion mehr gibt. Nach dem Trocknen der äther. Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Behandeln mit etwas Tierkohle dampft man den Äther ab und bringt den sirupösen Rückstand durch Zusatz von wenig Alkohol und Reiben mit dem Glasstab zur Kristallisation. Die schwach gelbgrünen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig kaltem absol. Alkohol gewaschen. Rohausbeute 1.5 g (25% d. Th.). Aus Äthanol umkristallisiert, erhält man fast farblose Kristalle vom Schmp. 99–101°. Der Misch-Schmelzpunkt mit der aus III, *p*-Nitrobenzoylchlorid und Pyridin erhaltenen Verbindung ist ohne Depression. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 80°/1 Torr über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub> (450.4) Ber. C 53.33 H 4.92 N 6.22 Gef. C 53.29 H 5.05 N 6.15

Bei der Acylierung der Na-Verbindung entsteht also genau wie bei der Alkylierung nicht die C- sondern die O-Acylverbindung.

1.3-Dicarbäthoxy-2-methyl-pyrrolidon-(4) (V): Aus 7.7 g Na-Draht und 58 g *N*-Carbäthoxy-glycin-äthylester in 700 ccm trockenem Benzol wird auf bekannte Weise die Na-Verbindung des *N*-Carbäthoxy-glycinesters dargestellt. Zu der Benzol-Suspension gibt man unter Rühren oder Umschütteln 39 g Crotonsäure-äthylester<sup>4,11</sup>). Bei Zimmertemperatur erfolgt die Umsetzung sehr langsam. Erhitzt man aber das Re-

aktionsgemisch auf dem Dampfbad, so geht das Na-Salz innerhalb von 10–15 Min. in Lösung; gleichzeitig färbt sich die Reaktionslösung orange. Nach 20–30 Min. ist die Na-Verbindung fast vollständig in Lösung gegangen. Bei weiterem Erhitzen beginnt sich wieder ein farbloser Niederschlag abzuscheiden. Nach insgesamt  $1\frac{1}{2}$  Stdn. entfernt man die Heizquelle und läßt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Das zu einem dicken Brei erstarrte Gemisch wird im Schütteltrichter auf etwa 600 ccm Eiswasser gegossen und unter Zusatz von Äther (zur besseren Phasentrennung) gut durchgeschüttelt. Der Festkörper geht dabei vollständig in die wäßrige Phase. Man trennt diese ab, schüttelt die organische Phase nochmals mit 250 ccm Eiswasser aus und gießt die vereinigten wäßrigen Auszüge, nachdem sie mit Äther gewaschen wurden, auf ein Gemisch aus 12 ccm konz. Schwefelsäure und 150 g Eis. Das sich abscheidende Öl wird nach Sättigen der wäßr. Lösung mit Natriumchlorid 2–3 mal mit Essigester extrahiert. Man wäscht die vereinigten Essigesterauszüge mit einer konzentrierten, etwas  $\text{NaHCO}_3$  enthaltenden Natriumchloridlösung, trocknet sie über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und destilliert den Essigester i. Vak. ab. Zurück bleiben 65 g orange gefärbtes Öl (80% d. Th.), das mit wäßriger  $\text{FeCl}_3$ -Lösung in Alkohol eine intensiv rotviolette Farbreaktion gibt.

Die Destillation i. Hochvak. liefert 52.5 g (64.5% d. Th.) farbloses Öl vom Sdp.<sub>0.02</sub> 105 bis 106°. Das Öl kristallisiert nach mehreren Tagen teilweise.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$  (243.3) Ber. C 54.31 H 7.04 N 5.76  $\text{OC}_2\text{H}_5$  37.05

Gef. C 53.36 H 6.95 N 5.56  $\text{OC}_2\text{H}_5$  37.34

Nach Reinigung über das Semicarbazon geht die Verbindung bei 90–95°/2·10<sup>-2</sup> Torr (Luftbadtemp.) über.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$  (243.3) Ber. C 54.31 H 7.04 N 5.76  $\text{OC}_2\text{H}_5$  37.05

Gef. C 54.56 H 7.10 N 5.92  $\text{OC}_2\text{H}_5$  37.44

Semicarbazon: Aus Alkohol verfilzte Nadelchen vom Schmp. 193–194°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$  (300.3) Ber. C 47.99 H 6.71 N 18.66 Gef. C 48.04 H 6.70 N 18.52

*p*-Nitrobenzoylverbindung: Aus 80-proz. Äthanol umkristallisiert, Schmp. 75–76°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_2$  (392.4) Ber. C 55.10 H 5.22 N 7.14 Gef. C 54.96 H 5.15 N 7.00

Kupferkomplexverbindung: Nach Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (1:1) Schmp. 204–205° (Zers.).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cu}$  (548.1) Ber. C 48.21 H 5.88 N 5.11 Cu 11.60

Gef. C 48.10 H 5.90 N 5.38 Cu 12.09

Enolgehaltsbestimmung: Die Lösung von 0.1308 g V in 20 ccm Alkohol verbraucht Brom entspr. 7.80 ccm  $n_{10}$   $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Enolgehalt 72.3%. Weitere Bestimmungen ergaben 71.5%; 72.2%. Äquiv.-Gew.: Ber. 243, gef. 238, 238.

1.3-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (VII): Man stellt aus 2.8 g Na-Draht und 21.5 g *N*-Carbäthoxy-glycin-äthylester in 200 ccm trockenem Benzol die Na-Verbindung her und versetzt die benzolische Suspension mit 13 g Acrylsäure-äthylester (VI). Bei Zimmertemperatur wird das heterogene Reaktionsgemisch unter Selbsterwärmung und geringer Blaufärbung gallertig. Nach  $\frac{1}{2}$  stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur kocht man noch 1 Stde. unter Rückfluß und gibt zu der erhaltenen gallertigen Reaktionsmasse zwecks Zerstörung etwa noch eingeschlossener Na-Reste etwas Äthanol. Die Aufarbeitung erfolgt nach der für die Darstellung von III und V angegebenen Vorschrift. An Stelle von Essigester wird Chloroform zur Extraktion verwendet. Als Rohprodukt erhält man 26.5 g (95% d. Th.) orange-braun gefärbtes Öl, das nach kurzer Zeit zu einem kompakten Kristallkuchen erstarrt und in alkohol.-wäßr. Lösung auf Zusatz von  $\text{FeCl}_3$ -Lösung eine intensiv rotviolette Farbreaktion gibt. Bei der Destillation i. Hochvak. geht die Substanz, welche im Kühlrohr bzw. in der Vorlage zu einer weißen krist. Masse erstarrt, bei 110–115°/2·10<sup>-2</sup> Torr über. Ausb. 20 g (72% d. Th.).

Aus Benzin (60–70°) kristallisiert die Verbindung in weißen, seidigen, biegsamen Nadeln vom Schmp. 59–62°. Die Substanz ist nicht lange haltbar. Nach 1–2 Tagen zerfließt sie unter Gelbbraun-Färbung. Zur Analyse wurde 5 Stdn. bei 45°/1 Torr über Paraffin getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$  (229.2) Ber. C 52.39 H 6.60 N 6.11  $\text{OC}_2\text{H}_5$  39.31

Gef. C 52.79 H 6.34 N 6.05  $\text{OC}_2\text{H}_5$  38.98

Nach verlustreicher Reinigung über das Semicarbazon schmolz die Verbindung bei 62–63° und gab folgende Analysenwerte: C 52.44 H 6.64 N 6.20  $\text{OC}_2\text{H}_5$  39.58. Die so gereinigte Verbindung ist stabil.

Semicarbazon: Aus Äthanol verfilzte Nadelchen vom Schmp. 208–209°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_4$  (286.3) Ber. C 46.15 H 6.34 N 19.57 Gef. C 46.08 H 6.36 N 19.49

*p*-Nitrobenzoylverbindung: Kristallisiert aus Äthanol in farblosen Kriställchen vom Schmp. 85–86°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_2$  (378.3) Ber. C 53.97 H 4.79 N 7.40 Gef. C 54.00 H 4.73 N 7.46

Kupferkomplexverbindung: Blaßgrünes Kristallpulver aus Dioxan; ab 205° Dunkelfärbung und Zersetzung.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cu}$  (520.0) Ber. C 46.19 H 5.43 N 5.39 Cu 12.22

Gef. C 46.20 H 5.56 N 5.15 Cu 12.41

Enolgehaltsbestimmung: Die Lösung von 0.1093 g VII in 20 ccm Alkohol verbraucht 6.3 ccm  $n_{10}\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .

Enolgehalt 66.0%. Weitere Bestimmungen ergaben 66.5%; 64.5%.

Äquiv.-Gew.: Ber. 229, gef. 218.3, 208.9.

1.3-Dicarbäthoxy-2-phenyl-pyrrolidon-(4) (IX): Zu der aus 5 g Na-Draht und 38 g *N*-Carbäthoxy-glycin-äthylester in 450 ccm absol. Benzol hergestellten Na-Verbindung fügt man 39 g Zimtsäure-äthylester\*) und kocht 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach 1 Stde. gibt man 6 ccm Alkohol, nach 2 Stdn. weitere 50 ccm Alkohol zu. Beim Erkalten der homogenen, viscosen, tief rothraunen Lösung scheidet sich eine gallerartige Masse ab. Man gießt das Ganze auf etwa 800 ccm Eiswasser und arbeitet, wie bei der Darstellung von III und V angegeben, auf; jedoch wird statt mit Essigester mit Äther extrahiert. Den aus der äther. Lösung erhaltenen Rückstand, eine gelborange gefärbte Kristallmasse (32 g), nimmt man in der nötigen Menge Benzol auf und dampft die Lösung wieder ein. Beim Abkühlen kristallisiert das erhaltene Öl schnell durch. Man versetzt den Kristallbrei mit einigen ccm Äthanol und 15–20 ccm Benzin (60–70°) und saugt nach 1 Stde. bei 0° ab. Die auf Ton abgepreßten, schwach gelb gefärbten Kristalle wiegen 22 g. Aus der Mutterlauge lassen sich weitere 4 g Substanz gewinnen (zusammen 39% d. Th.). Umkristallisation aus Alkohol/Wasser (1:1) liefert farblose Prismen vom Schmp. 108–109°. Die Substanz gibt in alkohol. Lösung eine intensiv violette  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion. Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol/Wasser umkristallisiert und 6 Stdn. bei 45°/1 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$  (305.2) Ber. C 62.96 H 6.27 N 4.59  $\text{OC}_2\text{H}_5$  29.53

Gef. C 63.29 H 6.54 N 4.25  $\text{OC}_2\text{H}_5$  29.86

Semicarbazon: Aus Alkohol/Wasser kleine, abgeschrägte Prismen vom Schmp. 197 bis 199°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_4$  (362.4) Ber. C 56.34 H 6.12 N 15.46 Gef. C 56.24 H 6.17 N 15.59

*p*-Nitrobenzoylverbindung, wird aus Alkohol in schwach gelblichen Kristallen vom Schmp. 129–129.5° erhalten.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_2$  (454.4) Ber. C 60.79 H 4.88 N 6.16 Gef. C 60.99 H 4.81 N 6.12

Kupferkomplexverbindung: Kristallisiert aus Alkohol/Wasser mit 1 Mol. Kristallwasser; Schmp. 134–136°.

$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_{10}\text{N}_2\text{Cu} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (690.2) Ber. C 55.68 H 5.55 N 4.06 Cu 9.21

Gef. C 55.73 H 5.34 N 4.03 Cu 9.64

Enolmethyläther: Eine Lösung von 1.4 g IX in 60 ccm trockenem Äther wird bei Zimmertemperatur mit einem geringen Überschuß ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Aus Cyclohexan kristallisiert der Äther in farblosen Drusen vom Schmp. 102 bis 103°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$  (319.4) Ber. C 63.93 H 6.63 N 4.39 Gef. C 63.81 H 6.79 N 4.41

Die Verbindung gibt keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion.

Enolgehaltsbestimmung: Die Lösung von 0.1273 g IX in 30 ccm Alkohol verbraucht bei Zimmertemperatur Brom entspr. 7.6 ccm  $n_{10}\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Enolgehalt 91.0%. Weitere Bestimmungen ergaben 92.5%, 90.5%.

Äquiv.-Gew.: Ber. 305, gef. 318, 338.

Mol.-Gew. (in Campher): Ber. 305, gef. 309.6.

1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (X): In einem 750-ccm-Rundkolben mit Rückflußkühler werden 84.5 g rohes III und 300 ccm konz. Salzsäure solange auf dem Dampfbad erhitzt, bis die  $\text{CO}_2$ -Entwicklung aufgehört hat und die Lösung keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion mehr gibt. Dies ist nach etwa 30 Min. der Fall. Dasselbe erreicht man auch, wenn man das Reaktionsgemisch 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen läßt. Nun wird die Salzsäure i. Vak. möglichst weitgehend abgedampft und der Rückstand noch zweimal mit je 100–150 ccm absol. Äthanol aufgenommen und wieder eingedampft. Da unter den Bedingungen der Ketonspaltung auch eine teilweise Verseifung der in 2-Stellung befindlichen Estergruppe eintritt, kocht man den sirupösen Rückstand mit 300 ccm absolut äthanol. Salzsäure 4–6 Stdn. unter Rückfluß und dampft anschließend das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand, ein rotbraun gefärbtes Öl, wird mit einem Wasser/Chloroform-Gemisch durchgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt und diese nach-einander mit Wasser und wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen des Chloroformauszuges über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  destilliert man das Chloroform i. Vak. ab. Als Rückstand bleiben 56 g (87% d. Th.) rotbraun gefärbtes Öl, das anschließend i. Hochvak. fraktioniert wird. Bei 116–122°/2·10<sup>-2</sup> Torr gehen nach einem geringen Vorlauf 46 g (71% d. Th.) 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) als farbloses Öl über. Im Destillationskolben bleibt ein harziger Rückstand, aus dem noch einige Gramm unreiner Substanz vom Sdp. 122–135°/2·10<sup>-2</sup> Torr gewonnen werden können. Vor- und Nachlauf lassen sich über das Semicarbazon reinigen. Im Wasserstrahlvakuum geht die Verbindung bei 170–175°/12 Torr über.

Wird bei der Ketonspaltung reines III eingesetzt, so liegt die Reinausbeute an X bei 80–90%, jedoch wird die Endausbeute, bezogen auf I, nicht günstiger, da bei der Reinigung von III auch erhebliche Verluste eintreten. Die Endausbeute an X, bezogen auf eingesetztes I, lag in allen Fällen zwischen 45 und 55% d. Theorie.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$  (229.2) Ber. C 52.40 H 6.60 N 6.11  $\text{OC}_2\text{H}_5$  39.31

Gef. C 52.29 H 6.76 N 6.22  $\text{OC}_2\text{H}_5$  39.45, 38.99

Die Verbindung gibt keine  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion und löst sich nicht in wäßrigem Alkali. Eine methanolische Lösung reduziert ammoniakalische  $\text{AgNO}_3$ -Lösung nach wenigen Sekunden; in der Hitze entsteht ein Silberspiegel.

Semicarbazon: Aus Tetrahydrofuran/Benzin farblose Kriställchen vom Schmp. 157.5–158.5°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_4$  (286.3) Ber. C 46.14 H 6.34 N 19.57 Gef. C 45.98 H 6.40 N 19.37

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Lange, gelbe, rhombische Prismen aus Alkohol; Schmp. 131–132°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{N}_5$  (409.4) Ber. C 46.94 H 4.68 N 17.11 Gef. C 47.09 H 4.73 N 16.99

Diäthylmercaptan: Zu einer eisgekühlten Mischung von 10 ccm Äthylmercaptan, 1–2 g gepulvertem, wasserfreiem  $\text{ZnCl}_2$  und etwa 1 g wasserfreiem  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  werden teilweise unter Umschütteln 11.5 g X gegeben. Man läßt zunächst 4 Stdn. bei 0–5° stehen und dann noch 24 Stdn. bei Zimmertemperatur. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen, mit Chloroform extrahiert und der Chloroformauszug mehrfach mit 2*n* NaOH gewaschen. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Als Rückstand erhält man 15.5 g orange gefärbtes Öl (92% d. Th.). Das Präparat konnte nicht analysenrein erhalten werden, da es bei der Destillation i. Hochvak. Mercaptan abspaltet.

Überführung in das Disulfon: Eine Lösung von 3.5 g Mercaptan in 200 ccm Aceton wird teilweise mit einer Acetonlösung von 4.8 g  $\text{KMnO}_4$  versetzt. Man gewinnt so 2.3 g (55% d. Th.) rein weiße Substanz, die aus Alkohol/Wasser in glänzenden, farblosen Schuppen vom Schmp. 100–102° kristallisiert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{NS}_2$  (399.5) Ber. C 42.09 H 6.31 N 3.51 S 16.05

Gef. C 42.53 H 6.27 N 3.35 S 16.37

DL-Pyrrolidon-(4)-carbonsäure-(2)-hydrochlorid (DL-Oxo-prolin-hydrochlorid) (XIV): In einem Destillationskolben mit Claisen-Aufsatz, Liebig-Kühler und Gas-

einleitungsrohr versetzt man 20 g 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) (X) mit 40 ccm (durch Schütteln mit etwas Quecksilber entfärbter) 57-proz. Jodwasserstoffsäure und erhitzt die homogene Lösung nach Zugabe von etwas Quecksilber und unter Einleiten von Stickstoff solange auf 100°, bis kein Äthyljodid mehr übergeht. Dann steigert man die Temperatur und destilliert noch einige ccm Jodwasserstoffsäure über. Der Rest der Jodwasserstoffsäure wird i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhält man einen orangebraun gefärbten Sirup, dem man die noch anhaftende überschüssige Jodwasserstoffsäure im Vak.-Exsiccator über  $P_2O_5$  und KOH vollends entzieht. Die so erhaltene glasige Masse wird in etwa 250 ccm Wasser gelöst und die Lösung über Nacht mit der doppelt molaren Menge frisch gefälltem AgCl (aus 15 g  $AgNO_3 + 60$  ccm 2N HCl hergestellt) geschüttelt. Hierbei wird das Hydrojodid quantitativ in das Hydrochlorid übergeführt. Man filtriert von dem aus AgCl und AgJ bestehenden Bodenkörper ab und engt das Filtrat, nachdem man es vorher nochmals auf die Abwesenheit von Jodid und Ag bzw. Hg überprüft hat, auf etwa 150 ccm ein. Die konzentrierte, rotviolett gefärbte Lösung wird mit Carboraffin möglichst weitgehend entfärbt und anschließend sofort der Gefriertrocknung unterworfen. Das Hydrochlorid bleibt dabei als orange bis grau gefärbte, amorphe Masse zurück. Ausb. 10 g (70% d.Th.).

Die Reinigung und Kristallisation des Rohproduktes erreicht man am besten auf folgende Weise: Man löst die Rohsubstanz (3.8 g) in der eben nötigen Menge kalter 2N HCl und entfärbt die hochkonzentrierte Lösung mit gereinigtem Carboraffin. Dann verdünnt man mit Eisessig auf etwa das 5fache Volumen und setzt anschließend noch soviel Essigester zu, bis eine bleibende, schwache Trübung entsteht. Nach kurzer Zeit, schneller beim Reiben mit dem Glasstab, scheidet sich ein nahezu farbloser, feinkristalliner Niederschlag ab (2.7 g = 71% d.Th.). Durch nochmaliges langsames Umkristallisieren in der gleichen Weise erhält man das DL- $\gamma$ -Oxo-prolin-hydrochlorid in Form mikroskopisch kleiner, farbloser, vielfach zu Büscheln vereinigter Stäbchen, die im zugeschmolzenen Rohr und bei schnellem Erhitzen bei 170–172° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz 12 Stdn. über  $P_2O_5$  und KOH im Vak.-Exsiccator getrocknet.

$C_5H_7O_3N \cdot HCl$  (165.6) Ber. C 36.27 H 4.87 N 8.46 Cl 21.41

Gef. C 36.40 H 4.94 N 8.30 Cl 21.59

1-Carbäthoxy-2-methyl-pyrrolidon-(4) (XI): Man erhitzt 65 g rohes V und 250 ccm konz. HCl solange auf dem Dampfbad, bis die  $CO_2$ -Entwicklung aufgehört hat und die  $FeCl_3$ -Reaktion negativ ist (10–20 Min.). Die Salzsäure wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand in  $CHCl_3$  aufgenommen und die Chloroformlösung mit Wasser und  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Man trocknet über  $Na_2SO_4$  und destilliert das Chloroform i. Vak. ab. Der Rückstand, 40 g gelbes Öl (87.5% d.Th.), wird im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Bei 127–128°/15 Torr geht die Verbindung als farbloses Öl über. Ausb. 37 g (81% d.Th.). Im Destillationskolben bleibt ein geringer harziger Rückstand.

$C_8H_{13}O_3N$  (171.2) Ber. C 56.12 H 7.65 N 8.18  $OC_2H_5$  26.32

Gef. C 56.42 H 7.98 N 8.74  $OC_2H_5$  25.93

Nach Reinigung der Verbindung über das Semicarbazon und Destillation i. Vak. ergab die Analyse folgende Werte:

Gef. C 56.21 H 7.75 N 8.50  $OC_2H_5$  26.18

Das Semicarbazon schmilzt, aus Alkohol/Wasser (1:2) umkristallisiert, bei 165 bis 167°.

$C_9H_{16}O_3N_4$  (228.3) Ber. C 47.35 H 7.06 N 24.55 Gef. C 47.54 H 7.08 N 24.61

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Aus sek. Butanol oder  $CCl_4$  orangefarbene Kristalle vom Schmp. 176–178°.

$C_{14}H_{17}O_6N_5$  (351.3) Ber. C 47.86 H 4.88 N 19.94 Gef. C 48.17 H 5.10 N 20.35

1-Carbäthoxy-pyrrolidon-(4) (XII): Ein Gemisch von 10 g VII und 60 ccm konz. Salzsäure wird etwa 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt, dann die Salzsäure i. Vak. abgedampft. Den öligen Rückstand nimmt man in Chloroform auf und wäscht die Lösung nacheinander mit Wasser und  $NaHCO_3$ -Lösung. Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  destilliert man das Chloroform i. Vak. ab und fraktioniert das zurückbleibende orange-braun gefärbte Öl (6.7 g) im Wasserstrahlvakuum. Bei 122–132°/12 Torr (Luftbadtemperatur)

geht die Verbindung als leicht bewegliches, farbloses Öl über. Ausb. 5 g (73% d. Th.). Zur Analyse wurde die Substanz nochmals i. Vak. destilliert.

$C_7H_{11}O_3N$  (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91  $OC_2H_5$  28.67

Gef. C 53.32 H 7.08 N 9.03, 9.28  $OC_2H_5$  28.54, 28.32

Über das Semicarbazon gereinigt (54.5% Ausbeute), lieferte die Verbindung folgende Analysenwerte:

Gef. C 53.25 H 6.90 N 8.95  $OC_2H_5$  28.46

Semicarbazon: Aus Dioxan umkristallisiert, schmilzt es bei 178–179°.

$C_8H_{14}O_3N_4$  (214.2) Ber. C 44.85 H 6.59 N 26.16 Gef. C 44.69 H 6.83 N 26.44

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Aus Dioxan/Cyclohexan orangefarbene Prismen vom Schmp. 198–199°.

$C_{13}H_{15}O_8N_5$  (337.3) Ber. C 46.29 H 4.48 N 20.77 Gef. C 46.36 H 4.58 N 20.67

1-Carbäthoxy-2-phenyl-pyrrolidon-(4) (XIII): Eine Lösung von 5 g 1.3-Dicarbäthoxy-2-phenyl-pyrrolidon-(4) in 40 ccm Eisessig, 50 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Wasser wird 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend läßt man die klare, gelbe Reaktionslösung über Nacht stehen und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den öligen Rückstand nimmt man in  $CHCl_3$  auf, wäscht die Chloroformlösung gründlich mit Wasser und wäßr.  $NaHCO_3$ -Lösung und destilliert das Chloroform nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  i. Vak. ab. Zurück bleiben 3.4 g (89% d. Th.) rotbraunes Öl, das i. Hochvak. destilliert wird. Bei 105–115°/10<sup>-2</sup> Torr (Luftbadtemp.) gehen 2.8 g (73% d. Th.) schwach gelb gefärbtes, viscoses Öl über, das, nochmals i. Hochvak. destilliert, bei 115 bis 120°/2·10<sup>-2</sup> Torr siedet.

$C_{13}H_{15}O_3N$  (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.00  $OC_2H_5$  19.32

Gef. C 66.24 H 6.28 N 6.00  $OC_2H_5$  19.13

Durch Reinigung über das Semicarbazon und anschließende Destillation erhält man die Verbindung in 93-proz. Ausbeute als nahezu farbloses Öl, das nach wenigen Stunden durchkristallisiert. Schmp. 40–45°.

Gef. C 66.88 H 6.63 N 5.73  $OC_2H_5$  19.63

Das Semicarbazon schmilzt, aus Alkohol/Wasser umkristallisiert, bei 198–199°.

$C_{14}H_{18}O_3N_4$  (290.3) Ber. C 57.92 H 6.25 N 19.30 Gef. C 58.10 H 6.33 N 19.29

p-Nitrophenylhydrazon: Aus Alkohol gelbe Blättchen vom Schmp. 196–198°.

$C_{19}H_{20}O_4N_4$  (368.4) Ber. C 61.94 H 5.47 N 15.21 Gef. C 61.66 H 5.16 N 15.26

1.2-Dicarbäthoxy-4-hydroxy-pyrrolidin: 1.520 g X in 60 ccm Methanol werden mit 300 mg  $PtO_2$  hydriert. Nach 3½ Stdn. beträgt die Wasserstoff-Aufnahme 0.5 Mol., nach 24 Stdn. 1.04 Moll. (Endwert).

Die Hydrierlösung wird vom Katalysator abfiltriert bzw. abzentrifugiert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Als Rückstand erhält man ein schwach gelb-orange gefärbtes Öl. 4.7 g dieses Öles ergeben bei der Destillation i. Hochvak. im Kugelrohr

2.4 g farbloses Öl vom Sdp.<sub>0.01</sub> 103–109° (Luftbadtemp.)

1.9 g farbloses, viscoses Öl vom Sdp.<sub>0.01</sub> 109–115° (Luftbadtemp.).

Die zweite Fraktion ergab folgende Analysenwerte:

$C_{10}H_{17}O_5N$  (231.2) Ber. C 51.94 H 7.41 N 6.06  $OC_2H_5$  38.97

Gef. C 52.16 H 7.38 N 6.19  $OC_2H_5$  38.55

p-Nitrobenzoylverbindung: Aus Alkohol umkristallisiert, Schmp. 105–107°.

$C_{17}H_{20}O_8N_2$  (380.4) Ber. C 53.68 H 5.30 N 7.37 Gef. C 53.35 H 5.16 N 7.36

DL-allo-Hydroxy-prolin: 4.5 g rohes 1.2-Dicarbäthoxy-4-hydroxy-pyrrolidin in 20 ccm Methanol werden mit einer heiß filtrierten Lösung von 18 g krist. Bariumhydroxyd in 200 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit scheidet sich unter Gelbfärbung der Lösung annähernd die berechnete Menge  $BaCO_3$  ab. Die noch heiße Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und in der Hitze mit 50–60 ccm 2n  $H_2SO_4$  versetzt. Man zentrifugiert vom ausgeschiedenen  $BaSO_4$  ab, kocht den  $BaSO_4$ -Niederschlag mit etwa 200 ccm Wasser aus und dampft die vereinigten wäßrigen Auszüge i. Vak. auf etwa 100 ccm ein. Zur quantitativen Entfernung der Schwefelsäure wird die orange-braun gefärbte Lösung tropfenweise mit Barium-

hydroxydlösung versetzt. Wenn die Lösung völlig frei von Sulfat- und Barium-Ionen ist, filtriert man vom  $\text{BaSO}_4$  ab und entfärbt das Filtrat mit Carboraffin. Die farblose klare Lösung reagiert schwach sauer ( $p_{\text{H}}$  4.5–5). Man verdünnt sie mit dem gleichen Volumen Wasser und kocht sie mit überschüss. frisch gefälltem  $\text{CuCO}_3$  1 Stde. unter Rückfluß. Die tiefblaue Lösung wird heiß vom ungelösten  $\text{CuCO}_3$  abfiltriert und auf etwa 20 cem eingengt. Nachdem sich auch nach mehrstündigem Stehenlassen kein Kupfersalz abgeschieden hat, was bei Anwesenheit von Hydroxy-prolin wegen der Schwerlöslichkeit seines Cu-Salzes der Fall wäre, wird die Lösung mit Aceton versetzt und die ausgefallene Cu-Verbindung des *allo*-Hydroxy-prolins nach einigen Stunden abgesaugt. Trockenausbeute 1.5 g (47% d. Th.). Man löst das Cu-Salz in etwa 150 cem Wasser und zersetzt es in der Hitze mit  $\text{H}_2\text{S}$ . Das Kupfersulfid wird abfiltriert und das Filtrat nach Entfärben mit Carboraffin i. Vak. eingedampft. Der sirupöse Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit etwas Alkohol durch. Nach Zugabe von wenig Alkohol und Aceton wird abgesaugt und getrocknet. Rohausbeute 0.9 g (35% d. Th.).

Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser/Aceton unter Zusatz von Carboraffin schmilzt die Verbindung bei 241–242° (Zers.). Zur Analyse wurde 8 Stdn. bei 75°/1 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$  (131.1) Ber. C 45.80 H 6.92 N 10.68 Gef. C 45.59 H 6.94 N 10.80

Reduktion von 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) nach Meerwein-Ponndorf: Zu einer Lösung von 25 g Aluminiumisopropylat in 150 cem trockenem Isopropylalkohol und 100 cem Benzol werden 11.5 g 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) gegeben. Man verbindet den Kolben mit einer gut wirkenden Kolonne und einem absteigenden Kühler und erhitzt die Reaktionslösung zum Sieden. Die Destillationsgeschwindigkeit soll möglichst gering sein. Das übergehende Destillat enthält neben Benzol und Isopropylalkohol geringe Mengen Aceton. Von Zeit zu Zeit wird die Reaktionslösung wieder mit Isopropylalkohol auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Man destilliert noch solange weiter, bis im Destillat kein Aceton mehr nachweisbar ist (Nachweis mit einer Lösung von 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1 l 2N HCl). Dies ist nach 4–5 Stdn. der Fall. Dann wird das Lösungsmittel möglichst vollständig i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 250 cem 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Nach gründlichem Durchschütteln des Gemisches äthert man die erhaltene, klare Lösung mehrfach aus, trocknet die vereinigten ätherischen Auszüge über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft den Äther i. Vak. ab. Als Rückstand erhält man 11.5 g gelb gefärbtes, sirupöses Öl (99% d. Th.).

DL-Hydroxy-prolin: Durch Verseifung des erhaltenen Reduktionsproduktes (11.5 g) mit Bariumhydroxydlösung. Die Verseifung und Überführung in das Cu-Salz erfolgte wie in der für DL-*allo*-Hydroxy-prolin angegebenen Vorschrift.

Aus der eingeeengten, tiefblauen Lösung der Kupfersalze fällt bereits beim Abkühlen das in Wasser schwer lösliche, hellblaue Kupfersalz des DL-Hydroxy-prolins aus. Es wird nach 1stdg. Stehenlassen bei 0° abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.7 g (21% d. Th.).

Aus dem Filtrat gewinnt man durch Zusatz von Aceton das Kupfersalz des DL-*allo*-Hydroxy-prolins. Trockenausbeute 3.7 g (45.5% d. Th.). Das Kupfersalz des Hydroxy-prolins (1.7 g) wird in heißem Wasser gelöst und mit  $\text{H}_2\text{S}$  zersetzt. Das Kupfersulfid bleibt zunächst kolloidal in Lösung, flockt aber nach Kochen mit Filterschnitzeln und Stehenlassen über Nacht vollständig aus. Die vom Kupfersulfid abfiltrierte, schwach gelbe Lösung wird mit Carboraffin entfärbt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Den Rückstand nimmt man in wenig Wasser auf und gibt Aceton bis zur beginnenden Trübung hinzu. Nach 24stdg. Aufbewahren bei 0° haben sich 0.7 g DL-Hydroxy-prolin (51% d. Th., bezogen auf Cu-Salz) abgeschieden. Zur Analyse wird noch zweimal aus Wasser/Aceton umkristallisiert und 8 Stdn. bei 75°/1 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Schmp. 248–250°.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$  (131.1) Ber. C 45.80 H 6.92 N 10.68 Gef. C 45.60 H 7.17 N 10.90

Die synthetisch gewonnenen Hydroxy-prolin-Präparate stimmen papierchromatographisch mit L-Hydroxy-prolin (Hoffmann-La Roche) überein. Entwickelt wurde mit Pyridin/Eisessig/Wasser (50:35:15) auf-/absteigend, mit Butanol/Eisessig/Wasser (40:10:10)

aufsteigend und mit Tetrahydrofuran/Wasser (60:40) auf-/absteigend. Die Sichtbarmachung der Flecken erfolgte mit Ninhydrin, mit Isatin und mit der von J. B. Jepson und I. Smith<sup>13)</sup> angegebenen Kombination Isatin/*p*-Dimethylamino-benzaldehyd. Die letzte Nachweisreaktion soll nach den Angaben der Autoren für Hydroxy-prolin spezifisch sein (unter 120 geprüften Aminosäuren und Aminen).

Neben dem Hydroxy-prolin-Fleck tritt sowohl bei den synthetisch gewonnenen Hydroxy-prolinen als auch bei dem natürlichen Präparat mit Ninhydrin ein sehr schwacher violetter Fleck mit etwas kleinerem  $R_F$ -Wert auf. Bei den über die Meerwein-Ponndorf-Reaktion gewonnenen Präparaten erscheint – mit Ninhydrin – außerdem ein schwach gelber Fleck kurz hinter dem Startpunkt. Hierbei dürfte es sich wahrscheinlich um eine geringe Verunreinigung mit Pinakon handeln, das unter den Bedingungen der Meerwein-Ponndorf-Reduktion in geringer Menge als Nebenprodukt entstehen kann.

**1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidin:** Durch katalytische Reduktion von 10 g 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) mittels 1.6 g  $PtO_2$  in 200 cem Eisessig. Wasserstoff-Verbrauch nach 10 Min. 1.18 Moll., nach 50 Min. 2.03 Moll. (Endwert). Die Hydrierlösung wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Das zurückbleibende Öl nimmt man in Äther auf, wäscht die äther. Lösung mit  $NaHCO_3$ -Lösung neutral und dampft nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  den Äther wieder ab. Der Rückstand, ein schwach gelb gefärbtes, leicht bewegliches Öl (7.9 g), wird im Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert. Bei 144–150°/14 Torr gehen 5 g farbloses Öl über (53%). Der Rest (2 g) besteht aus höher siedenden Anteilen (150–185°).

$C_{10}H_{17}O_4N$  (215.2) Ber. C 55.80 H 7.96 N 6.51  $OC_2H_5$  41.87

Gef. C 55.74 H 7.73 N 6.61  $OC_2H_5$  42.31

**DL-Prolin:** 2.5 g 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidin und 10 cem 57-proz. Jodwasserstoffsäure, die man vorher durch Schütteln mit etwas Quecksilber entfärbt hat, werden unter Einleiten von Stickstoff auf 100–120° erhitzt. Wenn die  $C_2H_5J$ -Entwicklung aufgehört hat, erhitzt man noch kurz zum Sieden und dampft dann die Jodwasserstoffsäure i. Vak. ab. Der sirupöse Rückstand wird nach dem Trocknen über  $P_2O_5$  und KOH im Vak.-Exsiccator in etwa 100 cem Wasser gelöst und die Lösung 4–5 mal mit je 15 cem schwach basischem Anionenaustauscher IR 45 behandelt. Wenn kein Jodid mehr nachzuweisen ist, filtriert man vom Austauscher ab, wäscht gut mit Wasser nach und kocht das Filtrat ( $p_H$  4–5) etwa 15 Min. mit überschüss.  $CuCO_3$ . Die tiefblaue Lösung wird noch heiß vom ungelösten  $CuCO_3$  abfiltriert und das Filtrat auf 10–15 cem eingeeengt. Während des Abdampfens kristallisiert schon der weitaus größte Teil des Kupfersalzes aus. Man versetzt mit etwas Alkohol, saugt ab und wäscht zuerst mit Alkohol, dann mit Aceton nach. Trockenausbeute 1.1 g Kupfersalz (65% d. Th.). Aus der Mutterlauge lassen sich weitere 50 mg Kupfersalz gewinnen. Zur Analyse wurde eine Probe des schön kristallisierten blauen Kupfersalzes aus Wasser umkristallisiert und 12 Stdn. bei 75°/1 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet. Dabei zerfallen die Kristalle unter Verlust des Kristallwassers zu einem violetten Pulver.

$C_{10}H_{16}O_4N_2Cu$  (291.8) Ber. C 41.16 H 5.53 N 9.60 Cu 21.79

Gef. C 41.24 H 5.78 N 9.56 Cu 22.01

1 g Kupfersalz wird in 50 cem Wasser heiß gelöst und in die Lösung  $H_2S$  bis zur vollständigen Fällung des Kupfers eingeleitet. Man filtriert vom  $CuS$  ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Der teils feste, teils sirupöse Rückstand wird in der nötigen Menge Alkohol aufgenommen, die Lösung filtriert und das Filtrat mit Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es kristallisieren 510 mg (64% d. Th.) farbloses DL-Prolin vom Schmp. 203–205° aus. Der papierchromatographische Vergleich mit einem Handelspräparat (Hoffmann-La Roche) ergab Übereinstimmung.

**1.2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin (XV):** In einem 250-cem-Rundkolben mit Rückflußkühler und  $CaCl_2$ -Rohr werden 27.6 g 1.2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4), 18 g Diäthylsulfid<sup>1)</sup>, 22 cem absol. Äthanol und 1 cem 15-proz. äthanolische Salzsäure solange unter Rückfluß gekocht, bis die  $SO_2$ -Entwicklung aufgehört hat (nach 4–5 Stdn.).

<sup>13)</sup> Nature [London] **172**, 1100 [1953].



Dann destilliert man den Alkohol und etwas überschüss. Diäthylsulfid bei gewöhnlichem Druck ab und erhitzt solange weiter, bis die Innentemperatur  $200^\circ$  erreicht hat und kein Destillat mehr übergeht. Das zurückbleibende orange gefärbte Öl wird nach dem Abkühlen in Äther aufgenommen und die äther. Lösung mit  $1n$  NaOH und Wasser gewaschen. Man trocknet die Lösung unter Zusatz von Carboraffin über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dampft den Äther ab. Als Rückstand bleiben 26 g schwach braun gefärbtes Öl (84% d. Th.).

Die Destillation i. Hochvak. liefert 24 g (77.5% d. Th.) farbloses Öl vom Sdp. 105 bis  $108^\circ/2 \cdot 10^{-3}$  Torr,  $102\text{--}104^\circ/10^{-3}$  Torr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$  (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.44  $\text{OC}_2\text{H}_5$  52.54

Gef. C 55.87 H 7.53 N 5.65  $\text{OC}_2\text{H}_5$  52.41

4-Äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin-carbonsäure-(2) (XVI): Man kocht 4.3 g XV und eine Lösung von 15 g krist. Bariumhydroxyd in 100 ccm  $\text{H}_2\text{O}$  4–5 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird die überstehende, schwach gelbbraune Lösung vom  $\text{BaCO}_3$  abdekantiert und das  $\text{BaCO}_3$  mit etwa 50 ccm Wasser ausgekocht. Die vereinigten wäßrigen Lösungen versetzt man heiß mit 52 ccm  $1n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$ , filtriert vom  $\text{BaSO}_4$  ab und wäscht den Niederschlag gründlich mit heißem Wasser aus. Das gelb gefärbte Filtrat wird i. Vak. auf etwa die Hälfte seines Volumens eingeeengt und durch tropfenweise Zugabe von  $1n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  von den letzten  $\text{Ba}^{2+}$ -Spuren befreit. Nach Filtration unter Zusatz von Carboraffin engt man die farblose Lösung soweit ein, bis der Rückstand zu einer kristallinen Masse erstarrt. Diese wird in wenig Aceton aufgeschlämmt, abgesaugt und getrocknet. Rohausbeute 1.4 g (53% d. Th.). Aus Wasser/Aceton kristallisiert die Verbindung in nahezu farblosen, mikroskopisch kleinen Nadelchen, die im zugeschmolzenen Rohr unter Dunkelfärbung und Zersetzung bei  $199\text{--}201^\circ$  schmelzen.

Die Substanz löst sich leicht in Wasser und warmem Methanol; sie ist sehr schwer bzw. unlöslich in allen anderen üblichen Lösungsmitteln. Die reine Verbindung gibt im Gegensatz zu unreinen Präparaten keine Farbreaktion mit Ehrlichs Reagens, auch nicht in der Hitze. Zur Analyse wurde 6 Stdn. bei  $80^\circ/1$  Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$  (157.2) Ber. C 53.49 H 7.05 N 8.91  $\text{OC}_2\text{H}_5$  28.67

Gef. C 53.84 H 7.01 N 9.38  $\text{OC}_2\text{H}_5$  28.41

Mit Ninhydrin auf Papier gibt die Substanz einen schwach gelben Flecken wie Hydroxy-prolin. Dagegen erhält man bei Behandlung mit einer 0.2-proz. acetonischen Isatin-Lösung (5 Min. auf  $100^\circ$  erhitzt) einen farblosen Flecken auf gelbem Grund, während Hydroxy-prolin mit Isatin eine blaue Farbreaktion gibt. Besprüht man anschließend mit einer salzsauren Acetonlösung von Ehrlichs Reagens, so wird die farblose Stelle intensiv rotviolett; beim Hydroxy-prolin erfolgt ein Farbumschlag von Blau nach Violett. Papierchromatographisch wandert die Verbindung in Äthanol/konz.  $\text{NH}_3$ /Wasser (80:4:16) (aufsteigend) schneller als Hydroxy-prolin.

4-Äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin-carbonsäure-(2)  $R_F$  0.51–0.52 Hydroxy-prolin  $R_F$  0.40–0.41

Umsetzung mit Phenylisocyanat: Man schüttelt das Gemisch von 160 mg XVI in 1 ccm  $1n$  NaOH mit 180 mg Phenylisocyanat 1 Stde. auf der Maschine. Ausb. 140 mg (50% d. Th.). Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (1:2) unter Zusatz von Carboraffin liefert rein weiße Kriställchen vom Schmp.  $179\text{--}180^\circ$ . Zur Analyse wurde 8 Stdn. bei  $75^\circ/1$  Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_2$  (276.3) Ber. C 60.86 H 5.84 N 10.14 Gef. C 60.70 H 5.53 N 10.06

Kupfersalz: Fällt aus Wasser als feinkristalliner, blaßblauer Niederschlag aus. Beim 16stdg. Trocknen über  $\text{P}_2\text{O}_5$  bei  $100^\circ/1$  Torr färbt es sich unter Verlust des Kristallwassers violett.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2\text{Cu}$  (375.9) Ber. C 44.73 H 5.36 N 7.45 Cu 16.91

Gef. C 44.61 H 5.20 N 7.85 Cu 17.48

1,2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy-pyrrol (XVII): In einem 250-ccm-Rundkolben mit Rückflußkühler und  $\text{CaCl}_2$ -Rohr wird eine Lösung von 12 g 1,2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy- $\Delta^4$ -pyrrolin in 80 ccm Tetrachlorkohlenstoff mit 8.5 g  $N$ -Bromsuccinimid versetzt und das heterogene Reaktionsgemisch bis zum Einsetzen der exothermen Reaktion erhitzt. Man entfernt dann die Heizquelle und gibt, sobald die Umsetzung beendet ist, was man am Aufsteigen des farblosen, spezifisch leichteren Succinimids und an der

beginnenden Verfärbung der Reaktionslösung erkennt, durch den Kühler eine Lösung von 5.5 g Triäthylamin in 50 ccm  $\text{CCl}_4$ . Anschließend wird das Reaktionsgemisch  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Succinimid und Triäthylamin-hydrobromid abgesaugt. Das tiefrot gefärbte Filtrat wird zur Entfernung des überschüss. Triäthylamins mit  $2n\text{H}_2\text{SO}_4$  und anschließend mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Behandeln mit Carboraffin dampft man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Als Rückstand erhält man 11 g rotbraun gefärbtes Öl (92% d. Th.). Bei der Destillation von 15 g des Rohproduktes i. Hochvak. gehen bei  $115\text{--}120^\circ/2\cdot 10^{-2}$  Torr 4 g gelbes Öl über (29.5% d. Th.). Die restliche Substanz im Destillationskolben besteht aus höhersiedenden, zum Teil harzigen Anteilen, die sich nicht unzersetzt destillieren lassen. Zur Analyse wurden die oben erhaltenen 4 g Öl nochmals i. Hochvak. destilliert. Man erhielt 2 g schwach gelb gefärbtes Öl vom Sdp.<sub>0.004</sub>  $104\text{--}105^\circ$ . Vor- und Nachlauf (1.5 g) gehen nur wenig unterhalb bzw. oberhalb dieser Temperatur über.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$  (255.3) Ber. C 56.46 H 6.71 N 5.49  $\text{OC}_2\text{H}_5$  52.96

Gef. C 56.32 H 6.81 N 5.69  $\text{OC}_2\text{H}_5$  52.32

Die reine Verbindung gibt weder in der Kälte noch in der Wärme die Ehrlichsche Reaktion.

4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) (XVIII): 3 g reines 1.2-Dicarbäthoxy-4-äthoxy-pyrrol werden mit 30 ccm  $2n$  Natronlauge und 30 ccm Methanol 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend zieht man das Methanol i. Vak. ab und erhitzt den Rückstand noch ca. 20 Min. auf dem Dampfbad weiter. Die abgekühlte, orange gefärbte Verseifungslösung wird mit Äther gewaschen und unter Kühlung mit halbkonz. Schwefelsäure angesäuert, wobei sich sofort ein fast weißer Niederschlag abscheidet. Man extrahiert mehrmals mit Äther, in dem sich der Niederschlag leicht löst, wäscht die vereinigten Ätherauszüge mit wenig Na-Acetat-haltigem Wasser und trocknet sie über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  unter Zusatz von Carboraffin. Die nahezu farblose äther. Lösung wird eingedampft, der krist. Rückstand in Chloroform/Benzin (2:1) aufgeschlämmt und abgesaugt. Man erhält so 1.5 g fast farblose Kristalle (82.5% d. Th.). Umkristallisieren aus Chloroform unter Zusatz von Carboraffin liefert lange, farblose Prismen vom Schmp.  $158\text{--}160^\circ$ . Ab  $150^\circ$  färben sich die Kristalle tief blauschwarz.

Die Verbindung löst sich leicht in Alkali-,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ - und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösungen und fällt aus diesen Lösungen auf Zusatz von Säure wieder aus. Zur Analyse wurde 12 Stdn. bei  $75^\circ/1$  Torr über Paraffin und  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$  (155.2) Ber. C 54.19 H 5.85 N 9.03  $\text{OC}_2\text{H}_5$  29.04

Gef. C 54.24 H 5.90 N 9.26  $\text{OC}_2\text{H}_5$  29.03

Äquiv.-Gew.: Durch Titration mit  $n_{100}$  NaOH in Methanol. Ber. 155, gef. 161, 154.

Aktiver Wasserstoff nach Zerewitinoff: Ber. 1.29, gef. 1.13 ( $20^\circ$ ), 1.53 ( $95^\circ$ ).

Die Verbindung gibt mit Ehrlichs Reagenz eine rote Farbreaktion, die sich bei längerem Stehenlassen oder beim Erwärmen noch bedeutend verstärkt und die sich von der Farbreaktion der Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäure im Farbton deutlich unterscheidet.

4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2)  $\lambda_{\text{max}}$  593 m $\mu$  und 505 m $\mu$

Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäure  $\lambda_{\text{max}}$  555 m $\mu$  und 470 m $\mu$

Mit Ninhydrin erfolgt unter den üblichen Bedingungen keine Reaktion. Mit acetonischer Isatin-Lösung auf Papier (5 Min. bei  $80\text{--}100^\circ$ ) erhält man einen intensiv violetten Fleck.

Papierchromatographisch ist die Substanz einheitlich (Ehrlich). In Äthanol/konz.  $\text{NH}_3$ /Wasser (80:4:16) entwickelt (aufsteigend), hat sie einen etwas größeren  $R_F$ -Wert als Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäure.

4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2)  $R_F$  0.51 Pyrrol- $\alpha$ -carbonsäure  $R_F$  0.46

Methylester: Man setzt 100 mg 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) in 20 ccm absol. Äther mit einem geringen Überschuß äther. Diazomethan-Lösung um. Das kristalline Reaktionsprodukt (85 mg = 78% d. Th.) schmilzt nach Umkristallisation aus Cyclohexan oder Benzin ( $60\text{--}70^\circ$ ) bei  $77\text{--}78^\circ$ . Zur Analyse wurde 6 Stdn. bei  $50^\circ/1$  Torr über Paraffin und  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}$  (169.2) Ber. C 56.79 H 6.55 N 8.28 Gef. C 56.75 H 6.49 N 8.37

Thallium(I)-Salz: Man versetzt eine kalt gesättigte methanol. Lösung von 263 mg Thallium(I)-acetat mit einer Lösung von 155 mg 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) in 2–3 ccm Methanol und saugt oder zentrifugiert die sofort ausfallenden farblosen, perlmuttglänzenden Blättchen ab. Es wird mit wenig kaltem Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 260 mg (72% d. Th.). Zur Analyse wurde 6 Stdn. bei 75°/1 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_7H_8O_3NTl$  (358.5) Ber. C 23.45 H 2.25 N 3.91 Gef. C 23.58 H 2.47 N 4.04

Umsetzung mit *m*-Nitro-benzoldiazoniumchlorid: 1.4 g *m*-Nitranilin werden in einem Gemisch von 3 ccm konz. HCl und 3 ccm Wasser heiß gelöst. Die heiße, klare Lösung wird auf 8 g Eis gegossen, mit einer Lösung von 0.8 g  $NaNO_2$  in 2 ccm Wasser auf einmal unter Rühren versetzt und bei 5–10° diazotiert. Nach Filtration füllt man mit Wasser auf 20 ccm auf. Die Lösung enthält  $\frac{1}{100}$  Mol Diazoniumsalz. Man versetzt 50 mg XVIII in 2 ccm Äthanol mit 1 ccm obiger Diazoniumsalzlösung, worauf sich sofort ein voluminöser, ziegelroter Niederschlag abscheidet. Nach Verdünnen mit einigen ccm 50-proz. Alkohol wird abgesaugt und mit Alkohol/Wasser (1:1) gründlich gewaschen. Die Azoverbindung ist amorph. Sie war auch aus Alkohol/Wasser und anderen Lösungsmitteln nicht kristallin zu erhalten. Zur Analyse wurde sie in 2*n* NaOH gelöst, mit 2*n* HCl wieder ausgefällt und nach Absaugen und Waschen mit Wasser 24 Stdn. im Vak.-Exsiccator über  $P_2O_5$  getrocknet. Die Verbindung schmilzt bei 176–177° unter Dunkelfärbung.

$C_{13}H_{12}O_5N_4$  (304.3) Ber. C 51.31 H 3.98 N 18.42  $OC_2H_5$  14.81  
Gef. C 50.71 H 4.13 N 18.61  $OC_2H_5$  14.58

4-Hydroxy-pyrrol-carbonsäure-(2) (XIX): Man löst 300 mg 4-Äthoxy-pyrrol-carbonsäure-(2) in 120 ccm heißem Benzol und gibt dazu 15 ccm einer 0.5 molaren Lösung von Aluminiumbromid in reinem Benzol. Die gelbe Reaktionslösung kocht man anschließend unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird die Reaktionslösung, aus der sich ein feinteiliger, gelblicher Niederschlag abgeschieden hat, auf ein Gemisch aus 50 g Eis und 50 ccm 2*n*  $H_2SO_4$  gegossen und kräftig durchgeschüttelt. Hierbei geht die Ehrlich-positive Substanz unter Entfärbung nahezu quantitativ in die wäßrige Phase. Man trennt die wäßr. Schicht ab, schüttelt die organische Phase nochmals mit etwa 20 ccm Wasser aus und wäscht die vereinigten wäßr. Lösungen mit etwas Äther. Die wäßr. Lösung, welche zunächst farblos ist, sich allmählich aber rotviolett verfärbt, gibt eine intensive Ehrlichsche Reaktion, reduziert ammoniakalische  $AgNO_3$ -Lösung spontan, gibt mit Ninhydrin eine blauviolette Färbreaktion (auf Papier) und entfärbt Tillmans Reagens.

Nach 4–5maligem Ausschütteln der wäßr. Lösung mit einem Benzylalkohol/Äther-Gemisch (2:1) ist die wäßr. Phase nur noch sehr schwach Ehrlich-positiv. Man verdünnt den rotviolett gefärbten Benzylalkohol/Äther-Auszug, welcher die gespaltene Verbindung enthält, mit etwas Äther und schüttelt ihn mit einer Lösung von 1 g  $NaHCO_3$  in 100 ccm Wasser aus. Die Ehrlich-positive Substanz geht als Carbonsäure praktisch quantitativ mit blauer Farbe in die wäßrige Phase. Diese wird mit etwas Äther gewaschen und dann zweimal mit je 10 ccm gequollenem Kationenaustauscher IR 120 behandelt. Dabei schlägt die Farbe der Lösung allmählich von Blau nach Rot um; gleichzeitig sinkt der  $p_H$ -Wert der Lösung auf etwa 4. Man filtriert vom Austauscher ab und entfärbt die Lösung durch Behandeln mit etwas Carboraffin weitgehend. Das nur noch schwach orange gefärbte Filtrat, das frei ist von anorganischen Ionen ( $Na^+$ ,  $Al^{3+}$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $Br^-$ ), wird sofort bei –20° eingefroren und der Gefriertrocknung unterworfen. Als Rückstand erhält man 200 mg (170 mg; 182 mg) graubraunes, amorphes Pulver, das sich mit schmutzig-violetter Farbe in Wasser, Alkohol und Aceton löst. Eine alkohol. Lösung der Substanz gibt die Ehrlichsche und Ninhydrin-Reaktion und reduziert ammoniakalische  $AgNO_3$ -Lösung und Tillmans Reagens sofort. Alle Versuche, die Substanz durch Umkristallisieren oder Sublimieren i. Hochvak. rein zu erhalten, waren erfolglos.

Lösungen der Substanz, die nach Behandeln mit Carboraffin anfänglich nur schwach orange gefärbt sind, beginnen sich schon nach wenigen Minuten orangerot, rot und schließ-

lich violett zu verfärben. Ausschluß von Luftsauerstoff oder Zusatz von KCN oder Hydroxychinolin-sulfonsäure haben keinen merklichen Einfluß auf dieses Verhalten.

Eine wäBr. Lösung der Substanz bleibt auf Zusatz von  $\text{FeSO}_4$ -Lösung farblos. Mit halbkonz. Salzsäure tritt allmählich rotbraun-violette Verfärbung ein. Fehlingsche Lösung wird bereits bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Minuten reduziert. Dabei färbt sich die Lösung tief schmutzig-violett. Auf Zusatz von  $\text{FeCl}_3$ -Lösung färbt sich eine wäBr. Lösung der Substanz zunächst tiefviolett, dann erfolgt die Abcheidung eines sehr feinteiligen, schmutzig violetten Niederschlags.

Titration mit Tillmans Reagens: Die TR-Lösung wurde gegen 0.01 *m* Ascorbinsäure eingestellt. 1 ccm 0.01 *m* Ascorbinsäure in 0.1 *m*  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  verbrauchte bei der Titration 9.6 ccm TR-Lösung. Bei der Titration von 15 mg Rohsubstanz in 8 ccm 0.1 *m*  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  wurden 42 ccm TR-Lösung verbraucht. Dies entspricht 5.7 mg 4-Hydroxypyrrol-carbonsäure-(2).

Umsetzung mit *m*-Nitro-benzoldiazoniumchlorid: Man unterwirft 100 mg XVIII der Ätherspaltung und arbeitet die Reaktionslösung, wie oben angegeben, auf. Der  $\text{NaHCO}_3$ -Auszug wird mit Essigsäure angesäuert, mit etwas Carboraffin entfärbt und mit einer wäBr. Lösung von diazotiertem *m*-Nitrilanilin versetzt. Es fällt ein rotbrauner, voluminöser, flockiger Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet wird. Man löst das Rohprodukt in 2*n* NaOH und säuert die rotbraune Lösung nach Filtration mit 6*n* HCl wieder an. Die ausgefallene Azoverbindung wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und nach Abpressen auf Ton im Vak.-Exsiccator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet. Nach Verreiben der trocken, fast schwarzen Masse erhält man ein dunkelbraunes Pulver. Zur Analyse wurde 8 Stdn. bei 75°/1 Torr über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$  (276.2) Ber. C 47.83 H 2.92 N 20.29  $\text{OC}_2\text{H}_5$  0.00

Gef. C 47.80 H 3.04 N 19.93  $\text{OC}_2\text{H}_5$  0.0

Oxydation mit Jod; der blaue Farbstoff: Die nach Spaltung von 300 mg XVIII erhaltene schwefelsaure Lösung wird mit wenig Äther gewaschen und anschließend teilweise mit einer Lösung von 500 mg Jod in 100 ccm Alkohol versetzt. Das Jod wird sofort reduziert, gleichzeitig färbt sich die Lösung tiefviolett, und nach kurzer Zeit beginnt ein feinteiliger, tiefvioletter Niederschlag auszuflocken. Nach Zugabe von  $\frac{3}{4}$  des Volumens Jodlösung zentrifugiert oder filtriert man den Farbstoff ab und trocknet ihn über  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Ausb. etwa 100 mg.

Der amorphe Farbstoff ist leicht löslich in wäBr. Alkali (mit blauer Farbe), mäßig löslich in Dimethylformamid, wenig löslich in Eisessig. In allen anderen üblichen Lösungsmitteln ist er unlöslich. Er hat bis 300° keinen Schmelzpunkt und läßt sich i. Hochvak. nicht sublimieren.

Zur Analyse wurde der Farbstoff in 2*n* NaOH gelöst und die tiefblaue Lösung – nach Filtration – mit 2*n*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert. Der ausgefallene Farbstoff wurde abgesaugt (Glasfritte G4), mit Wasser und Alkohol gewaschen und anschließend 15 Stdn. über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknet.

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_6\text{N}_2$  (250.2) Ber. C 48.01 H 2.42 N 11.20 Gef. C 48.39 H 4.08 N 11.08

Das Absorptionsspektrum zeigt Abbild. 5.