

Atrolactinsäure. Die Reaktion der α -Ketocarbonsäure-ester mit Methyl- bzw. Phenylmagnesiumhalogeniden zu Atrolactinsäure-estern und die anschließende Verseifung zu Atrolactinsäure wurde nach der von *W. G. Dauben, D. F. Dickel, O. Jeger & V. Prelog*¹⁾ beschriebenen Versuchsmethodik durchgeführt.

In der Tab. 2 sind die verwendeten Mengen des α -Ketocarbonsäure-esters und der Ausbeute an Atrolactinsäure sowie ihr spezifisches Drehungsvermögen in Feinsprit angegeben.

Tabelle 2.

Ester, g	Atrolactinsäure		
	g	$[\alpha]_D$	(c)
XII, 0,31	0,15	+ 20°	(2,27)
XIII, 0,54	0,17	+ 15,4°	(8,42)
XIV, 0,74	0,35	– 8,7°	(10,1)

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Im Einklang mit den früher entwickelten Anschauungen über den sterischen Verlauf der asymmetrischen Synthesen geben die Phenylglyoxylate XII und XIII der beiden bisher unbekannten optisch aktiven Hilfsalkohole X und XI durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid und alkalische Verseifung der Reaktionsprodukte optisch hochaktive L-(+)-Atrolactinsäure (XV).

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

36. Konfiguration des Cocains und Derivate der Ecgoninsäure

von *E. Hardegger* und *H. Ott*.

(14. XII. 54.)

Nach *Ö. Kovacs, G. Fodor & J. Weisz*²⁾ muss dem natürlichen *l*-Cocain die Konstitution I oder II in der hier willkürlich gewählten Sesselform zugeschrieben werden. Die Formeln I und II sind optische Antipoden, die demzufolge an den asymmetrischen C-Atomen 1, 2, 3, 5 entgegengesetzte Konfiguration aufweisen.

Um zu entscheiden, ob dem natürlichen *l*-Cocain die Formel I oder II zukommt, ist es hinreichend, ein einziges der 4 asymmetrischen C-Atome des *l*-Cocains mit dem D-Glycerinaldehyd als konfiguratives Bezugssystem in eindeutiger Weise zu verknüpfen.

¹⁾ Helv. **36**, 331 (1953).

²⁾ Helv. **37**, 892 (1954).

Auf Grund längst bekannter Ergebnisse¹⁾ des oxydativen Abbaus von natürlichem *l*-Cocain schien die Konfigurationsbestimmung des in den Formeln mit einem Stern bezeichneten C-Atoms 5 besonders aussichtsreich. Das C-5 bzw. C* behält seine Konfiguration bei der Verseifung des natürlichen *l*-Cocains (II) zu *l*-Ecgonin (III) und Oxydation des letzteren (III) mit Chromsäure zur optisch aktiven Ecgoninsäure (VIII), die neben grösseren Mengen *d*-Tropinsäure (IV) anfällt¹⁾; racemische Ecgoninsäure (VIIa) wurde in den Oxydationsprodukten nie aufgefunden. Wie auch der Mechanismus der Oxydation von III zu IV und VIII spielen mag, so kann doch kein Zweifel bestehen, dass das C* des natürlichen *l*-Cocains (II) schliesslich im einzigen asymmetrischen C*-Atom der *l*-Ecgoninsäure (VIII) erscheint, während das frühere C-1 des *l*-Cocains in VIII als Lactam-Carbonyl vorliegt. Die Konfiguration des *l*-Cocains (II) lässt sich somit auf die Konfigurationsbestimmung der *l*-Ecgoninsäure (VIII) zurückführen.

Die bisher publizierten Synthesen der Ecgoninsäure²⁾ und verwandter Verbindungen³⁾ führten stets zu rac. Präparaten und erlaubten deshalb keine Rückschlüsse auf die Konfiguration der durch Abbau von *l*-Cocain (II) erhaltenen *l*-Ecgoninsäure (VIII). Auch die von uns zunächst versuchte Synthese von VIII aus L-Glutaminsäure⁴⁾ (V) führte über die bereits bekannte L-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (IX) nur zur racemischen N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (VIa) (= DL-Nor-ecgoninsäure) bzw. racemischen Ecgoninsäure (VIIa). Die aus VIIa mit Brucin erstmals gewonnene *l*-Ecgoninsäure (VIII) war mit *l*-Ecgoninsäure (VIII) aus Cocain (II) nach Smp. und spezifischer Drehung identisch und diente in den folgenden Versuchen als Vergleichssubstanz. Aus VIa konnte über das Chininsalz die noch unbekannte (+)-N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (XI) gewonnen werden.

Die Konfigurationsbestimmung der *l*-Ecgoninsäure gelang schliesslich durch Synthese auf folgendem Wege: Der L-Pyrrolidoncarbonsäureester IXa wurde mit Lithiumaluminiumhydrid partiell zum L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5) (XIV) reduziert, wobei als Nebenprodukt das bereits bekannte⁵⁾ L-Prolinol (XIII) als Oxalat gefasst wurde.

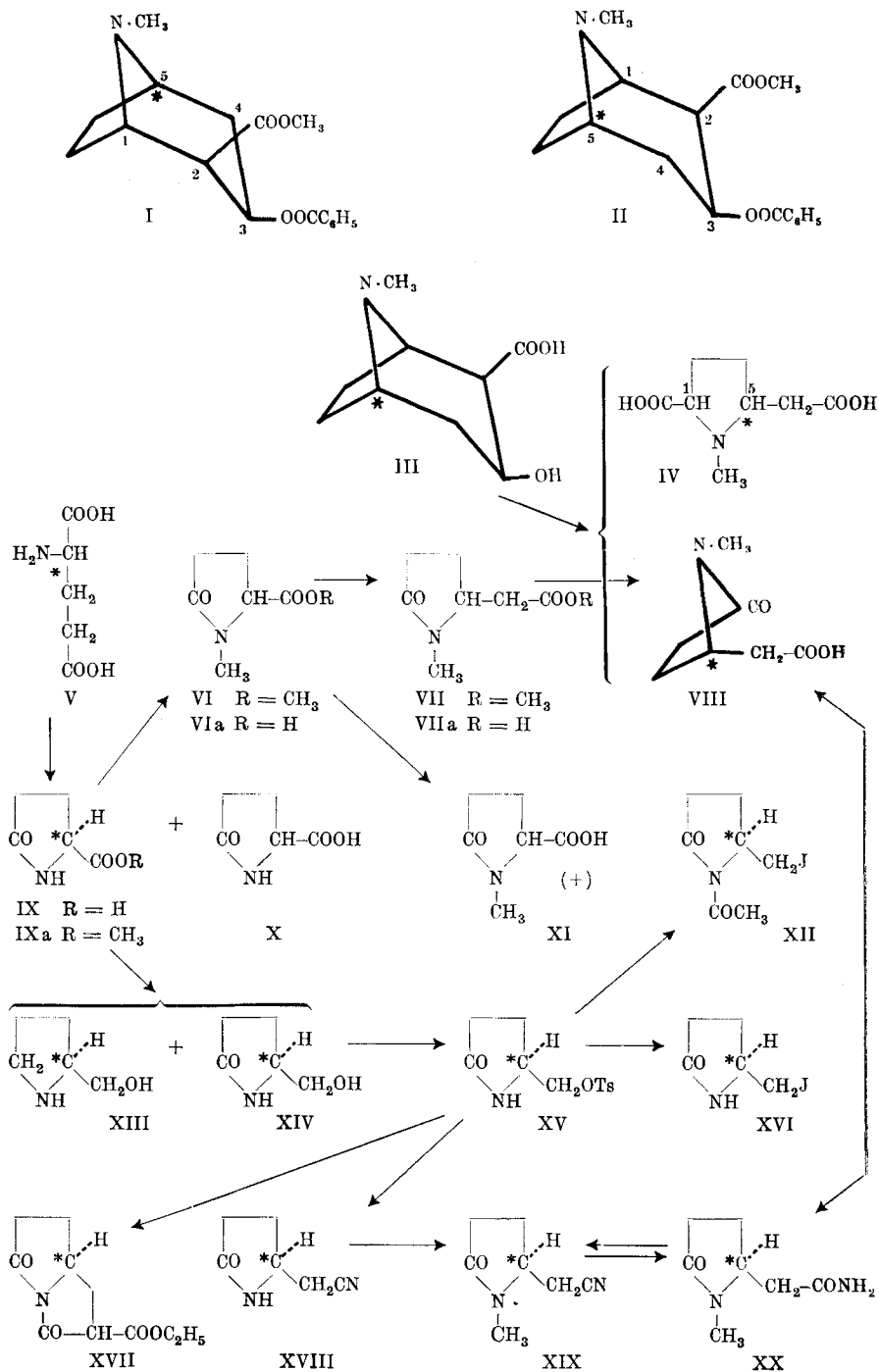
¹⁾ Z.B. C. Liebermann, Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, 606 (1891); R. Willstätter & A. Bode ibid. **34**, 519 (1901).

²⁾ Z.B. R. Willstätter, Ber. deutsch. chem. Ges. **34**, 1819 (1901); G.L. Evans, H.W. Grey & H. W. Jakobsen, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2727 (1950).

³⁾ H. Leuchs & E. Möbis, Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 1234 (1909); vgl. dazu J. Amer. chem. Soc. **69**, 715 (1947).

⁴⁾ Zur Verknüpfung von L-Glutaminsäure mit D-Glycerinaldehyd vgl. P. Karrer, K. Escher & R. Widmer, Helv. **9**, 301 (1926); P. Brewster, E. D. Hughes, C. K. Ingold & P. A. D. S. Rao, Nature **166**, 178 (1950).

⁵⁾ Von P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, Helv. **31**, 1617 (1948), bei derselben Reduktion als einziges Reaktionsprodukt isoliert.



Das aus L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5) (XIV) hergestellte L-Tosylat XV liess sich unter Erhaltung der Konfiguration des C* mit Natriumjodid in Aceton in das Jodid XVI, mit Natriumjodid in Acetanhydrid in das N-Acetyl-jodid XII umwandeln. Die beabsichtigte Umsetzung der Jodide XVI bzw. XII wurde nicht weiter verfolgt, als es nach anfänglichen Schwierigkeiten gelang, aus dem Tosylat XV mit Kaliumcyanid in wasserfreiem Äthylenglycol¹⁾ das optisch aktive L-N-Nor-econinsäurenitril (XVIII) herzustellen, ohne dass Verseifung des Tosylats in grösserem Ausmasse eintrat. Im Gegensatz zum Pyrrolidoncarbonsäurester IXa erfolgte die Methylierung des Lactam-Stickstoffs im Nor-Nitril XVIII ohne Racemisierung. Das so gewonnene L-Econinsäurenitril (XIX) konnte mit Wasserstoffsuperoxyd in Natronlauge zum L-Econinsäureamid (XX) verseift werden. Die aus dem Amid XX mit salpetriger Säure zugängliche L-Econinsäure (VIII) erwies sich mit natürlicher bzw. als Vergleichssubstanz hergestellter *l*-Econinsäure in Smp., Mischprobe und optischer Drehung identisch. Auch das aus Vergleichssäure VIII hergestellte Amid und Nitril waren mit dem Amid XX bzw. Nitril XIX identisch. Dem natürlichen *l*-Cocain muss auf Grund dieser Versuche die Konfiguration gemäss Formel II zugeschrieben werden.

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁾.

L-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (IX aus V)³⁾. 25,0 g L-Glutaminsäure wurden unter Rühren auf 150–160° erhitzt. Dabei entstand allmählich eine klare gelbliche Schmelze, die noch 2 Std. auf 155° gehalten und nach dem Erkalten in 25 cm³ heissem Wasser gelöst wurde. Aus der Lösung kristallisierte bei Zimmertemperatur eine kleine Menge DL-Pyrrolidon-carbonsäure X vom Smp. 184°, die abfiltriert wurde. Aus dem stärker eingedampften Filtrat kristallisierten bei – 5° 10,7 g L-Pyrrolidon-carbonsäure IX vom Smp. 145–150°. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge konnten noch weitere 5,0 g der Säure IX erhalten werden. Die aus Wasser und aus Aceton umkristallisierte L-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (IX) schmolz bei 164–165°. Das Analysenpräparat wurde 48 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -11,2^\circ$ ($c = 2,84$ in Wasser).

C₅H₇O₃N Ber. C 46,51 H 5,47% Gef. C 46,60 H 5,33%

L-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-methylester (IXa aus IX)⁴⁾. 258 mg (2 Millimol) staubfein pulverisierte L-Pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (IX) wurden portionenweise mit 2-proz. ätherischer Diazomethanolösung versetzt, bis keine Stickstoffentwicklung und Entfärbung mehr auftrat. Der in Äther schwer lösliche Methylester umhüllte die noch nicht umgesetzte Säure und entzog diese dadurch der weiteren Veresterung. Das schmierige Reaktionsprodukt wurde daher mit Methylenchlorid extrahiert und die darin unlösliche L-Pyrrolidon-carbonsäure IX wieder mit Diazomethan umgesetzt. Auf diese Weise erfolgte die Veresterung quantitativ. Der im Hochvakuum bei 100° destillierte Methylester war ein klares farbloses Öl. $[\alpha]_D = -5,6^\circ$ ($c = 2,8$ in Wasser).

C₆H₉O₃N Ber. C 50,34 H 6,34% Gef. C 50,32 H 6,25%

¹⁾ Vgl. F. B. La Forge, N. Green & W. A. Gersdorff, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3707 (1948).

²⁾ Alle Smp. sind korrigiert.

³⁾ Hergestellt nach A. Menozzi & G. Appiani, Gazz. chim. ital. **22**, II, 106 (1892).

⁴⁾ Vgl. E. Fischer & R. Boehmer, Ber. deutsch. chem. Ges. **44**, 1335 (1911).

DL-N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2)-methylester (VI aus IXa.) 1,36 g (ca. 9,5 Millimol) L-Pyrrolidoncarbonsäure-methylester IXa wurden in 10 cm³ absolutem Benzol gelöst und mit 230 mg (10 Millimol) feinverteiltem Natrium über Nacht stehengelassen. Unter Wasserstoffentwicklung und nahezu vollständiger Auflösung des Natriums war dabei ein weisskörniger Niederschlag entstanden; die Benzollösung hatte sich orangerot gefärbt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 g Methyljodid versetzt und in einer verschlossenen Pulverflasche unter häufigem Umschütteln 1 Std. auf 70° erwärmt. Das ausgeschiedene Natriumjodid wurde durch Celite filtriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Nach dem Absaugen der flüchtigen Bestandteile des Filtrats im Wasserstrahlvakuum blieben 670 mg gelbliches Öl zurück, das im Hochvakuum bei 75° destilliert werden konnte und allmählich in schönen Kristallen vom Smp. 43,5° erstarrte. $[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ($c = 2,4$ in Wasser).

C₇H₁₁O₃N Ber. C 53,49 H 7,05% Gef. C 53,43 H 7,02%

DL-N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (VIa aus VI). 3,5 g (ca. 22 Millimol) des oben beschriebenen Esters VI wurden mit 23 cm³ 1-n. Natronlauge $\frac{1}{2}$ Std. auf dem Wasserbad gelinde erwärmt und noch $\frac{1}{2}$ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Überführung des Natriumsalzes in die freie Säure VIa erfolgte mittels 50 cm³ Wofatit KS¹⁾ im Durchlauf-Verfahren. Nach dem Abdampfen des Wassers kristallisierten 3,1 g N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (VIa). Das Präparat wurde zur Analyse 15 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 158°. $[\alpha]_D = 0^{\circ}$ ($c = 3,0$ in Wasser).

C₆H₉O₃N Ber. C 50,34 H 6,34% Gef. C 50,41 H 6,05%

DL-Ecgoninsäure-methylester (VII aus VIa)²⁾. 3,0 g (21 Millimol) rac. N-Methylpyrrolidoncarbonsäure VIa wurden mit 10 cm³ reinem Thionylchlorid $\frac{1}{2}$ Std. auf 50—60° erwärmt. Unter starker Salzsäureentwicklung entstand eine leicht bräunliche Lösung. Nach dem Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum kristallisierte das rohe Säurechlorid (3,6 g) in durchsichtigen quadratischen Plättchen. Das im Hochvakuum bei 80° sublimierte Präparat schmolz bei 155°. Das Säurechlorid war für die weitere Umsetzung genügend rein.

Das rohe kristallisierte N-Methyl-pyrrolidon-carbonsäurechlorid wurde in absolutem Methylenchlorid gelöst und die Lösung tropfenweise unter gutem Rühren in 150 cm³ mit Eiswasser gekühlte Diazomethanolösung einlaufen gelassen, wobei eine langsame Stickstoffentwicklung stattfand. Die Reaktionsmischung wurde noch 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum bei 20—30° blieb das Diazomethyl-keton (3,8 g) als überliegendes bräunliches Öl zurück.

Das rohe Diazomethyl-keton wurde in 50 cm³ Methanol gelöst und in Gegenwart von frisch gefälltem Silberoxyd auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Es setzte sofort eine kräftige Stickstoffentwicklung ein, die nach 30 Min. beendet war. Das Erhitzen wurde unter Zugabe einer neuen Menge Silberoxyd noch 20 Min. fortgesetzt und die Mischung hierauf durch Celite filtriert. Nach dem Abdampfen des Methanols im Wasserstrahlvakuum blieben 3,8 g eines dunkelbraunen Öles, aus welchem durch dreimalige Destillation bei 100° im Hochvakuum 2,0 g DL-Ecgoninsäure-methylester (VII) als klares gelbliches Öl erhalten wurden.

Zur Analyse wurde der Ester VII mehrmals bei 100° im Hochvakuum destilliert.

C₈H₁₃O₃N Ber. C 56,12 H 7,65% Gef. C 55,39 H 7,46%

DL-Ecgoninsäure (VIIa aus VIII)³⁾. 712 mg (4,15 Millimol) DL-Ecgoninsäure-methylester (VII) wurden in 3 cm³ Methanol gelöst und mit 4,5 cm³ 1-n. Natronlauge $\frac{3}{4}$ Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Die alkalische Lösung wurde durch 6 cm³ Wofatit KS laufengelassen. Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Wasserstrahlva-

¹⁾ Stark saurer Ionenaustauscher.

²⁾ Vgl. R. Willstätter & C. Hollander, Liebigs Ann. Chem. **326**, 79 (1902).

³⁾ Vgl. C. Liebermann, Ber. deutsch. chem. Ges. **24**, 606 (1891).

kuum kristallisierten 629 mg DL-Ecgoninsäure (VIIa) vom Smp. 90°. Das aus Benzol umkristallisierte Analysenpräparat vom Smp. 91,5° wurde 48 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet.

$C_7H_{11}O_3N$ Ber. C 53,49 H 7,05% Gef. C 53,58 H 6,85%

L-Ecgoninsäure (VIII) aus DL-Ecgoninsäure (VIIa). 25,8 g (164 Millimol) DL-Ecgoninsäure (VIIa) und 76 g (164 Millimol) kristallwasserhaltiges Brucin wurden in 200 cm³ Aceton gelöst. Beim Abkühlen auf –10° kristallisierte Brucinsalz in nahezu quantitativer Ausbeute. Es wurde aus Methanol-Äther und aus Methanol-Aceton umkristallisiert und wies dann die praktisch konstante spez. Drehung von –27,4° ($c = 0,52$ in Alkohol) auf. Das Präparat schmolz unscharf bei 93–100°. Das Analysenpräparat wurde 20 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{30}H_{37}O_7N_3 \cdot 3\frac{1}{2} H_2O$ Ber. C 58,61 H 7,22 N 6,84%
Gef. „ 58,71 „ 7,46 „ 6,68%

26,0 g (42 Millimol) Brucinsalz der L-Ecgoninsäure wurden mit 60 cm³ 1-n. Natronlauge und 100 cm³ Chloroform geschüttelt. Das Chloroform wurde abgetrennt und die wässrige Lösung noch viermal mit je 60 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde durch 80 cm³ Wofatit KS laufen gelassen. Nach dem Abdampfen des Wassers blieben 8,9 g kristallisierte Substanz (ber. 6,6 g), aus welcher durch einmaliges Umkristallisieren aus Aceton-Äther 6,1 g L-Ecgoninsäure (VIII) vom Smp. 120° und $[\alpha]_D = -38,8^\circ$ ($c = 0,85$ in Wasser) erhalten wurden. Das dreimal aus Aceton umkristallisierte Analysenpräparat vom Smp. 120° wurde 24 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -43,7^\circ$ ($c = 0,94$ in Wasser).

$C_7H_{11}O_3N$ Ber. C 53,49 H 7,04% Gef. C 53,38 H 6,93%

(+)-N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (XI) aus DL-N-Methyl-pyrrolidon-(5)-carbonsäure-(2) (VIa). 4,0 g DL-N-Methyl-pyrrolidincarbonsäure (VIa) und 9,08 g Chinin wurden in 30 cm³ Alkohol gelöst und 150 cm³ Äther zugefügt. Aus der auf –10° gekühlten Lösung kristallisierten nach einiger Zeit 7,9 g Chininsalz vom Smp. 184–185° aus. Das mehrmals aus Alkohol-Äther umkristallisierte Präparat schmolz bei 185°. Das Analysenpräparat wurde 20 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -124^\circ$ ($c = 0,52$ in Alkohol).

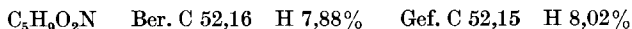
$C_{26}H_{33}O_5N_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ Ber. C 65,53 H 7,19% Gef. C 65,49 H 7,45%

7,9 g (16,9 Millimol) Chininsalz wurden mit 25 cm³ 1-n. Natronlauge und 50 cm³ Chloroform geschüttelt. Das Chloroform wurde abgetrennt und die wässrige Lösung zur vollständigen Entfernung des Chinins noch dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde hierauf durch 30 cm³ Wofatit KS laufengelassen. Nach dem Abdampfen des Wassers blieben 2,6 g kristallisierte rohe Säure XI zurück, die aus Alkohol oder Aceton umkristallisiert werden konnte. Das Analysenpräparat von XI, vom Smp. 158°, wurde 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = +7,6^\circ$ ($c = 2,6$ in Wasser).

$C_6H_9O_3N$ Ber. C 50,34 H 6,34% Gef. C 50,29 H 6,36%

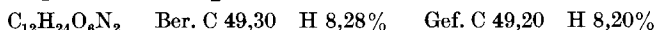
L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5) (XIV aus IXa). Eine Lösung von 32,4 g (22,7 Millimol) L-Pyrrolidincarbonsäure-methylester (IXa) in 120 cm³ absolutem Dioxan wurde langsam unter starkem Vibrieren in eine Suspension von 20 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 cm³ abs. Äther eintropfen gelassen, so dass stets mässiger Rückfluss stattfand. Nach beendeter Zugabe des Esters wurde das Reaktionsgemisch noch zwei Stunden bei Zimmertemperatur vibriert und dann sehr vorsichtig mit 100 cm³ Wasser versetzt, wobei ein sehr feiner Niederschlag von Lithium- und Aluminiumhydroxyd entstand. Die überstehende Flüssigkeit wurde abdekantiert und der weisse Niederschlag viermal mit je 300 cm³ absolutem Alkohol extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden bei 40° im Wasserstrahlvakuum auf 400 cm³ eingedampft und die trübe Lösung durch eine Säule von 160 cm³ Wofatit KS laufengelassen. Nach dem Abdampfen der Lösungsmittel bei 40° im Vakuum blieben 11,15 g gelbliches Öl, aus welchem beim Animpfen 7,8 g L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5) (XIV) in propellerartigen Kristallen erhalten wurden. Aus der öligen Mutterlauge kristalli-

sierten nach mehreren Std. noch weitere 0,9 g dieser Substanz. Die Ausbeute an L-Oxymethyl-pyrrolidon (XIV) betrug 33,4 % der Theorie. Zur Analyse wurde das Präparat XIV mehrmals bei 130° im Hochvakuum destilliert. Es kristallisierte beim Animpfen in schönen Kristallen vom Smp. 71°. $[\alpha]_D = +64^{\circ}$ ($c = 1,76$ in Alkohol).

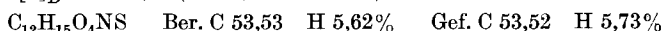


L-Prolinol-oxalat (XIII)¹. Die eingedampfte, nicht kristallisierende Mutterlauge aus vorstehendem Reduktionsversuch wog 3,35 g und war ein alkalisch reagierendes Öl, das vorwiegend aus L-Prolinol (XIII) bestand.

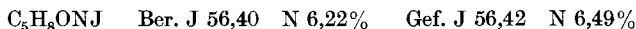
404 mg des Öls wurden in Alkohol gelöst und mit 180 mg (2 Millimol) Oxalsäure in 5 cm³ Alkohol versetzt. Beim Abkühlen der auf 10 cm³ eingedampften Lösung kristallisierte das Oxalat des L-Prolinols (XIII) in feinen verfilzten Nadeln. Das Präparat wurde mehrmals aus Alkohol umkristallisiert und zur Analyse 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 158—159°. $[\alpha]_D = -23,5^{\circ}$ ($c = 2,1$ in Wasser).



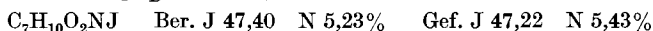
L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5)-tosylat (XV aus XIV). 5,53 g (48 Millimol) L-Oxymethyl-pyrrolidon (XIV) und 13,70 g (72 Millimol) p-Tosylchlorid wurden in 20 cm³ trockenem Pyridin 2½ Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Zur Zersetzung des überschüssigen Tosylchlorids wurde das Reaktionsgemisch mit 15 cm³ Wasser versetzt. Nach 3 Std. wurden weitere 40 cm³ Wasser zugefügt und die wässrige Lösung viermal mit je 100 cm³ Methylenchlorid ausgeschüttelt. Aus den vereinigten Methylenchlorid-Lösungen wurde das Pyridin mit 2-n. Salzsäure und die p-Toluolsulfonsäure mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung entfernt. Nach dem Eindampfen blieben 5,1 g rohes rötliches, in Rosetten kristallisierendes Produkt, aus welchem durch Umkristallisieren aus Alkohol 3,9 g reines L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5)-tosylat (XV) vom Smp. 130° erhalten wurden. Das Analysenpräparat von XV, vom Smp. 130,5°, wurde 16 Std. bei 50° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = +16,8^{\circ}$ ($c = 2,6$ in Alkohol).



L-2-Jodmethyl-pyrrolidon-(5) (XVI aus XV). 538 mg (2 Millimol) L-Oxymethyl-pyrrolidon-tosylat (XV) und 600 mg (4 Millimol) Natriumjodid wurden in 10 cm³ Aceton gelöst und im Bombenrohr 1 Std. auf 120° erhitzt. Das in quantitativer Menge ausgeschiedene Natriumtosylat wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene verdampft. Der kristallisierte Rückstand wurde mehrmals mit absolutem Methylenchlorid extrahiert. Der gelbliche kristallisierte Eindampfrückstand (414 mg) gab beim Umkristallisieren aus Benzol und wenigen Tropfen Aceton 200 mg L-2-Jodmethyl-pyrrolidon-(5) (XVI) vom Smp. 85°. Aus der Mutterlauge konnten durch Destillation im Hochvakuum bei 100° noch 46 mg Jodid XVI erhalten werden. Zur Analyse wurde das Jodid XVI dreimal aus Essigester umkristallisiert und bei 80° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 86—87°. $[\alpha]_D = -55^{\circ}$ ($c = 1,24$ in Alkohol).



L-N-Acetyl-2-jodmethyl-pyrrolidon-(5). (XII aus XV). 2,7 g (10 Millimol) L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5)-tosylat (XV) und 3,0 g (20 Millimol) Natriumjodid wurden in 40 cm³ Acetanhydrid 50 Min. zum Sieden erhitzt. Das in quantitativer Menge (1,9 g) ausgeschiedene Natriumtosylat wurde abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Der nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile verbleibende, teilweise kristallisierte Rückstand wurde zur Abtrennung des Natriumjodids mehrmals mit absolutem Methylenchlorid extrahiert. Das Methylenchlorid wurde abgedampft und das bräunliche ölige Reaktionsprodukt (2,5 g) im Kugelrohr bei 80—90° im Hochvakuum destilliert. Das L-N-Acetyl-2-jodmethyl-pyrrolidon-(5) (XII) (2,2 g) war ein gelbliches Öl, das sich im Laufe mehrerer Wochen dunkel färbte. $[\alpha]_D = -82^{\circ}$ ($c = 3,6$ in Alkohol).



¹) Vgl. P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, *Helv.* **31**, 1617 (1948).

L-N-Nor-ecgoninsäurenitril (XVIII aus XV). 540 mg (2 Millimol) L-Oxy-methyl-pyrrolidon-tosylat XV und 200 mg (3 Millimol) frisch geglühtes Kaliumcyanid wurden in 2 cm³ absolutem Äthylenglykol gelöst und 15 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbte. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 cm³ Wasser versetzt und siebenmal mit je 50 cm³ Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels blieben 360 mg gelbliches Öl zurück, das im Hochvakuum destilliert wurde. Bei 75° destillierte Äthylenglykol. Bei 145° destillierten 125 mg L-Nor-ecgoninsäurenitril (XVIII) als viskoses Öl, das beim Animpfen vollständig erstarrte. Das Präparat schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester-Äther bei 82°. Das Nitril XVIII wurde zur Analyse 20 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -18,6^\circ$ ($c = 1,3$ in Alkohol).

$C_8H_8ON_2$ Ber. C 58,05 H 6,50% Gef. C 58,16 H 6,40%

L-Ecgoninsäurenitril (XIX) aus L-N-Nor-ecgoninsäurenitril (XVIII). 370 mg (3 Millimol) L-N-Nor-ecgoninsäurenitril (XVIII) wurden in 5 cm³ absolutem Dioxan gelöst und mit 115 mg (3 Millimol) feinverteiltem Kalium über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Unter Auflösung des Kaliums war ein weisser Niederschlag entstanden. Das Reaktionsgemisch wurde nun mit 1½ cm³ Methyljodid in einer verschlossenen Pulverflasche ½ Std. im Wasserbad auf 70° erwärmt. Das ausgefallene Kaliumjodid wurde durch Celite abfiltriert und mit Aceton mehrmals gewaschen. Als Rückstand des eingedampften Filtrats blieben 385 mg neutrales gelbliches Öl, das im Hochvakuum destilliert wurde. Bei 120° destillierten 310 mg L-Ecgoninsäurenitril (XIX). Der Destillationsrückstand bildete ein bräunliches, in Methylenchlorid unlösliches Öl. Das Präparat XIX wurde zur Analyse dreimal bei 120° im Hochvakuum destilliert. $[\alpha]_D = -32^\circ$ ($c = 3,0$ in Alkohol).

$C_7H_{10}ON_2$ Ber. C 60,85 H 7,30% Gef. C 60,88 H 7,22%

L-Ecgoninsäureamid (XX) aus L-Ecgoninsäurenitril (XIX). 210 mg (1,7 Millimol) L-Ecgoninsäurenitril (XIX) wurden in 1 cm³ Alkohol gelöst und mit 4 cm³ 3-proz. Wasserstoffperoxyd und 1 cm³ 6-n. Natronlauge versetzt. Das alkalische Reaktionsgemisch wurde 3½ Std. auf 60° erwärmt. Nach dem Neutralisieren mit 6-n. Schwefelsäure auf Lackmus wurde zur Trockene verdampft und der kristalline Rückstand mit 50 cm³ Aceton extrahiert. Das Aceton wurde im Vakuum entfernt, wobei 93 mg kristallisiertes L-Ecgoninsäureamid (XX) zurückblieben. Das aus Aceton umkristallisierte Amid XX schmolz bei 145°. Das Analysenpräparat von XX wurde 15 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -41,7^\circ$ ($c = 1,0$ in Alkohol).

$C_7H_{12}O_2N_2$ Ber. C 53,83 H 7,74% Gef. C 53,86 H 7,81%

L-Ecgoninsäure (VIII) aus L-Ecgoninsäureamid (XX). 155 mg (1 Millimol) L-Ecgoninsäureamid (XX) wurden in 2 cm³ konz. Schwefelsäure und 1 cm³ Wasser gelöst und bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 130 mg (1,9 Millimol) Natriumnitrit in ½ cm³ Wasser versetzt. Nach 5 Min. wurde das Reaktionsgemisch auf 20° gebracht, wobei starke Stickstoffentwicklung einsetzte. Die Stickstoffentwicklung war nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad beendet. Die mit 10 cm³ Wasser verdünnte Lösung wurde 15mal mit je 40 cm³ Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels blieben 49 mg kristallisierte L-Ecgoninsäure (VIII), die nach einmaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 119° schmolz und in der Mischprobe mit natürlicher L-Ecgoninsäure (VIII) keine Depression gab.

L-Ecgoninsäureamid (XX) aus L-Ecgoninsäure (VIII). 1,57 g (10 Millimol) L-Ecgoninsäure (VIII) wurden mit Diazomethan verestert und der Ester in 25 cm³ mit Ammoniak bei 0° gesättigtem Methanol 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 1,60 g rohes, kristallisiertes, gelbliches Amid, welches aus Aceton umkristallisiert wurde. Das Analysenpräparat vom Smp. 146° wurde 14 Std. bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -42,2^\circ$ ($c = 0,95$ in Alkohol).

$C_7H_{12}O_2N_2$ Ber. C 53,83 H 7,74% Gef. C 53,82 H 7,64%

L-Ecgoninsäurenitril (XIX) aus L-Ecgoninsäureamid (XX). 708 mg (4,5 Millimol) L-Ecgoninsäureamid, 950 mg (9,5 Millimol) Triäthylamin und 1,0 g (7 Millimol) Phosphorpentoxyd wurden in 2 cm³ absolutem Benzol 1 Std. am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Benzol wurde hierauf abfiltriert und der schmierig-klebrige Rückstand mehrmals mit absolutem Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Entfernen der vereinigten Lösungsmittel blieben 1,04 g eines gelblichen viskosen Öls, aus welchem durch Hochvakuumdestillation bei 120° 347 mg klares, farbloses Öl erhalten wurden. Das Nitril XIX wurde zur Analyse mehrmals im Hochvakuum bei 120° destilliert. $[\alpha]_D = -37,8^\circ$ ($c = 3,45$ in Alkohol).

$C_7H_{10}ON_2$ Ber. C 60,85 H 7,30% Gef. C 61,04 H 7,10%

Umsetzung des L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5)-tosylats mit Natrium-malonester (XVII aus XV). 920 mg (40 Millimol) Natrium wurden in 15 cm³ absolutem Alkohol aufgelöst und 15 cm³ Malonsäure-diäthylester zugefügt. Der Alkohol wurde im Wasserstrahlvakuum vollständig abdestilliert. Nun wurde eine Lösung von 5,38 g (20 Millimol) L-2-Oxymethyl-pyrrolidon-(5)-tosylat in 50 cm³ absolutem Dioxan hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 1¼ Std. am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Schon nach wenigen Min. begann dabei die Ausscheidung des in Plättchen kristallisierenden Natriumtosylates. Beim Zugeben von 2,4 g (40 Millimol) Eisessig entstand ein dicker Kristallbrei, aus welchem das Dioxan im Wasserstrahlvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde in 50 cm³ Wasser gelöst und die Lösung fünfmal mit je 100 cm³ Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels blieb ein bräunliches Öl, aus welchem der überschüssige Malonester im Vakuum abdestilliert wurde. Das rohe Kondensationsprodukt (5,3 g) gab beim Umkristallisieren aus Essigester-Äther 2,58 g reines Präparat, das bei 88° schmolz. Das Analysenpräparat wurde 22 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = +54^\circ$ ($c = 0,87$ in Alkohol).

$C_{10}H_{13}O_4N$ Ber. C 56,92 H 6,21% Gef. C 56,85 H 6,06%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

Zusammenfassung.

L-Glutaminsäure konnte konfiguratив mit L-Ecgoninsäure verknüpft werden. Daraus leitet sich die Konfiguration des natürlichen l-Cocains gemäss Formel II ab. Synthetische L-Ecgoninsäure war identisch mit der aus natürlichem l-Cocain erhaltenen l-Ecgoninsäure. Im Verlauf der Untersuchung wurde eine Anzahl neuer, aus dem Formelschema ersichtlicher, teils optisch aktiver, teils inaktiver Derivate der Pyrrolidoncarbonsäure bzw. der Ecgoninsäure hergestellt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.