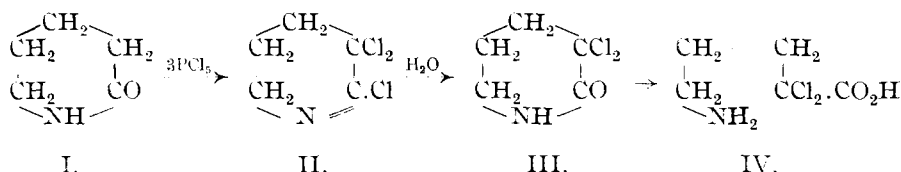


176. Albrecht Heymons: Eine einfache Methode zur Darstellung von *d,l*-Prolin.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]
(Eingegangen am 12. Mai 1933.)

Die Chlorierung von Säure-amiden $R \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot R'$ zu Imidchloriden $R \cdot C(Cl)_2 \cdot C(Cl) : N \cdot R'$ durch überschüssiges Phosphorpentachlorid¹⁾ läßt sich, wie J. v. Braun und der Verfasser²⁾ gezeigt haben, auch dann durchführen, wenn R und R' miteinander zu einem Ring verbunden sind. Von den damit leicht zugänglich gemachten α, α -Dichlor-Lactamen und α, α -Dichlor-amino-säuren erschien die aus α -Piperidon (I) dargestellte α, α -Dichlor- δ -amino-*n*-valeriansäure (IV):



von besonderem Interesse, da zu erwarten war, daß diese sich unter Abspaltung von Chlorwasserstoff zwischen C und N in ein Pyrrolidin-Derivat überführen läßt.

Die ersten, in dieser Richtung unternommenen Versuche schienen auch diese Erwartung zu bestätigen, da beim Erwärmen des salzsauren Salzes mit verd. Alkohol eine um ein Mol. HCl ärmere Verbindung erhalten wurde; doch stellte es sich heraus, daß hier kein Ringschluß, sondern lediglich eine Hydrolyse zur freien Dichlor-amino-valeriansäure stattgefunden hatte. Ferner zeigte sich, daß auch unter energischeren Bedingungen — Erhitzen der Säure für sich oder mit tertiären Basen — ein Chlorwasserstoff-Austritt zwischen C und N nicht zu erreichen ist. Hierbei fand entweder vollkommene Zersetzung statt, oder es trat Lactamisierung zum Dichlor-piperidon ein, das dann weiter unter Verlust von 2 Mol. HCl in α -Pyridon (Schmp. 107°)³⁾ überging. Das gleiche Verhalten zeigte auch die entsprechende Dibrom-aminovaleriansäure, die gleichfalls aus α -Piperidon durch Umsetzen mit 1 Mol. Phosphorpentachlorid und nachfolgende Bromierung des Imidchlorids in analoger Weise dargestellt⁴⁾ wurde.

Bei der im allgemeinen sehr großen Tendenz zur Bildung des Pyrrolidin-Ringes ließ das Mißlingen dieser Versuche darauf schließen, daß die Reaktionsfähigkeit der zwei an einem C-Atom haftenden Halogenatome außerordentlich gering ist. Es wurde daher versucht, durch vorsichtige Reduktion zu der sehr reaktionsfähigen Monohalogenverbindung zu gelangen. Während die Reduktion in saurem Medium auch unter sehr milden Bedingungen stets bis zur δ -Amino-*n*-valeriansäure führte, fand bei der Reduktion mit Na-Amalgam direkt Ringschluß zur Pyrrolidin- α -carbonsäure statt.

Die erhaltene Ausbeute von 47% läßt diese sehr einfach und rasch auszuführende Umsetzung auch für präparative Zwecke als geeignet er-

¹⁾ J. v. Braun u. Mitarb. A. **453**, 113 [1927].

²⁾ B. **63**, 502 [1930].

³⁾ Königs, Geigy, B. **17**, 589 [1884].

⁴⁾ vergl. Versuchs-Teil.

scheinen, für welche von einer Reihe von Synthesen nur die Vorschrift von Sörensen und Andersen⁵⁾ Verwendung gefunden hat. Danach erhält man ausgehend vom Brom-malonester über den Phthalimid-malonester und dessen Na-Verbindung durch Kondensation mit Trimethylenbromid und darauf folgende Verseifung 68% Prolin (ber. auf Na-Phthalimid-malonester). Da sich nun auch die Darstellung der Dichlor-aminovaleriansäure so gestalten ließ, daß diese direkt aus dem nach der Schmidtschen Vorschrift⁶⁾ leicht zugänglich gewordenen Piperidon ohne Isolierung einer Zwischenstufe in einer Ausbeute von 60% erhalten werden kann, bietet sich durch die hier beschriebene Umsetzung ein recht bequemer Weg zur Darstellung von *d, l*-Prolin.

Beschreibung der Versuche.

I. α, α -Dichlor- δ -amino-*n*-valeriansäure.

Eine Lösung von 10 g frisch destilliertem Piperidon in 40 ccm Xylol wird unter Kühlung mit 68 g (3.2 Mol.) Phosphorpentachlorid versetzt, und das Reaktions-Gemisch zunächst 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt, wobei unter anfänglich starker Chlorwasserstoff-Entwicklung der größte Teil des Chlorphosphors in Lösung geht. Dann wird die Temperatur noch 10–15 Min. im Schwefelsäurebade auf 120° erhöht, die entstandene dunkelbraune, homogene Lösung durch Ausfällen mit Äther von Verharzungsprodukten befreit und bei 80 mm auf dem Wasserbade eingedampft. Das Imidchlorid des Dichlor-piperidons hinterbleibt als dickes Öl, das nach der Hydrolyse unter Zusatz von konz. Salzsäure eingedampft und so direkt in das größtenteils krystallin erstarrende Chlorhydrat der Dichlor-aminovaleriansäure übergeführt wird. Beim Verreiben mit kalter 2-*n*. Soda-Lösung erhält man die freie Amino-säure als graues, feinkrystallines Pulver, das aus Wasser umgelöst wird. Ausbeute: 60% d. Th. Die Amino-säure löst sich leicht in Alkalien, ist dagegen in kalter verd. Soda-Lösung unlöslich. In der Wärme findet unter Abspaltung von Salzsäure eine weitere Veränderung statt, deren Untersuchung nicht abgeschlossen ist.

II. α, α -Dibrom-piperidon und α, α -Dibrom- δ -aminovaleriansäure.

Zu einer Lösung von 10 g Piperidon in Benzol wird unter dauerndem Umschütteln bei 0° 1 Mol. (21 g) Phosphorpentachlorid zugegeben, und der zunächst ausfallende weiße Niederschlag durch kurzes⁷⁾ Erwärmen auf 80–90° in Lösung gebracht. Dann werden langsam 2 Mol. (32.2 g) Brom zugetropft, wobei unter heftiger Halogenwasserstoff-Entwicklung eine dunkelbraune Lösung entsteht, aus der sich nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade große gelbliche Krystalle abscheiden, die scharf abgesaugt und durch Waschen mit Aceton von einem dunklen Öl befreit werden. Nach der Hydrolyse mit Eis-Wasser erhält man das Dibrom-piperidon als schwach

⁵⁾ Ztschr. physiol. Chemie **56**, 240 [1908].

⁶⁾ Aus Cyclopentanon und Stickstoffwasserstoffsäure: Dtsch. Reichs-Pat. 427858. Ein Beispiel findet sich i. c. B. **63**, 507 [1930].

⁷⁾ Bei längerem Erwärmen tritt eine Umlagerung des Imidchlorides ein: vgl. A. Heymou. B. **65**, 320 [1932].

gelbliches Krystallpulver, das nach dem Umlösen weiße Krystalle vom Schmp. 172—173° bildet.

0.1182 g Sbst.: 0.1723 g AgBr.

$C_5H_7ONBr_2$. Ber. Br 62.03. Gef. Br 62.22.

Zur Überführung in die Dibrom-amino-valeriansäure wird das Dibrom-piperidon zuerst mit konz. Salzsäure, dann mehrmals mit Wasser auf dem Wasserbade eingedampft. Es hinterbleibt ein farbloser, krystalliner Rückstand, der vorwiegend aus freier Amino-säure neben wenig Chlorhydrat besteht. ($C_5H_9O_2NBr_2$. Ber. Br 58.2. Gef. Br 61.85). Die Amino-säure schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 191° unt. Zers.

III. Reduktion der Dichlor-aminovaleriansäure in saurem Medium.

Die Reduktion wurde in mehreren Versuchen mit Zn-Staub und Jodwasserstoffsäure (bei 0°), mit Zink und Salzsäure, sowie mit Na-Amalgam in 10-proz. Essigsäure vorgenommen, wobei stets nur δ -Amino-*n*-valeriansäure (Schmp. 153—156°; Zers.-Pkt. 160°) entstand, die als Benzoylverbindung (Schmp. 92—94°) charakterisiert wurde.

IV. *d, l*-Prolin aus α, α -Dichlor- δ -amino-*n*-valeriansäure.

20 g Dichlor-amino-valeriansäure werden in Wasser aufgeschlämmt und bei 0° unter Turbinieren innerhalb von mehreren Stunden mit überschüssigem 5-proz. Na-Amalgam versetzt. Nach dem Filtrieren und Ansäuern mit Salzsäure wird auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit absol. Alkohol extrahiert und dieser im Vakuum eingedampft. Das nach dem Aufnehmen mit verd. Salzsäure und nochmaligem Eindampfen hinterbleibende, größtenteils krystallin erstarrende Öl wird durch Schütteln mit Silberoxyd und nachfolgende Behandlung mit Schwefelwasserstoff in die freie Amino-säure übergeführt, die in der üblichen Weise als Kupfersalz⁸⁾ isoliert wird. Ausbeute: 8 g = 47% d. Th.

Die aus dem Kupfersalz in Freiheit gesetzte Pyrrolidin- α -carbon-säure zeigte den richtigen Schmp. 205° und wurde durch das Pikrat (Schmp. 135°) sowie durch das bei 118° schmelzende Phenyl-hydantoin¹⁰⁾ identifiziert.

Hrn. Prof. v. Braun bin ich für sein förderndes Interesse zu großem Dank verpflichtet.

⁸⁾ Willstätter, Ettliger, A. **326**, 94 [1902].

⁹⁾ Alexandrow, Ztschr. physiol. Chem. **46**, 17 [1905].

¹⁰⁾ E. Fischer, B. **34**, 460 [1901].