

FRIEDHELM KORTE und KERSTEN TRAUTNER

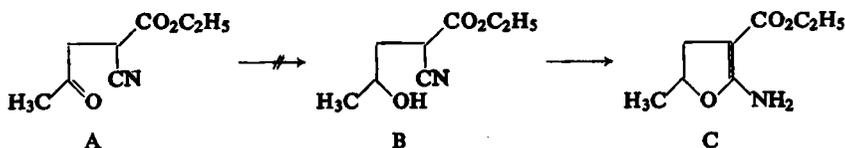
Pyrrol- und Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester durch katalyt. Hydrierung von α -Cyan- γ -keto-carbonsäure-äthylestern

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 24. Juni 1961)

Natriumcyanessigester gibt mit α -Chlor-acetessigester und Chlor-oxalessigester zwei neue stabile 2-Amino-furane (III, f, g); mit α -Chlor-ketonen entstehen die α -Cyan- γ -keto-carbonsäureester II, die katalytisch zu bisher unbekanntem Pyrrol- (VII), Pyrrolin- (X, XII) und Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-estern (VIII) hydriert werden. Die Hydrierung des γ -Carbäthoxy- δ -keto-capronitrils (XIII) führt nicht zum δ -Iminolacton XIV, sondern zu Pyridinderivaten (XV und XVI).

Bei der alkali-katalysierten Umlagerung von α -Cyan- γ -valerolacton entsteht 2-Amino-3-carbäthoxy-5-methyl-4,5-dihydro-furan (C)^{1,2}. Zu dessen Konstitutionsbeweis wurde versucht, α -Cyan-lävulinsäure-äthylester A katalytisch zum γ -Hydroxynitril B zu reduzieren, das sich zum Imidsäureester C analog l. c.³⁻⁵ cyclisieren lassen sollte.



Anstelle des zu erwartenden γ -Hydroxynitrils B wird bei der katalytischen Hydrierung von A ein Gemisch von Pyrrol-, Pyrrolidin- bzw. Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylestern erhalten, da die Nitrilgruppe vor der Ketogruppe reduziert wird und das entstandene γ -Amino-keton bereits im neutralen Milieu intramolekularen Ringschluß erfährt^{6a}. Zwar sind zahlreiche γ -Ketonitrile katalytisch zu Pyrrolen, Pyrrolinen bzw. Pyrrolidinen reduziert worden^{6b,7,8}, jedoch in keinem Fall α -Cyan-

1) F. KORTE und K. TRAUTNER, Chem. Ber. 95, 281 [1962].

2) F. KORTE und K. TRAUTNER, Chem. Ber. 95, 295 [1962], vorstehend.

3) R. KUHN und D. WEISER, a) Liebigs Ann. Chem. 600, 144 [1956]; b) ebenda 602, 208 [1957].

4) A. H. LUTZ und O. SCHNIDER, F. Hoffmann-LaRoche & Co., D. A. S. 1 087 129 vom 18. 8. 1960.

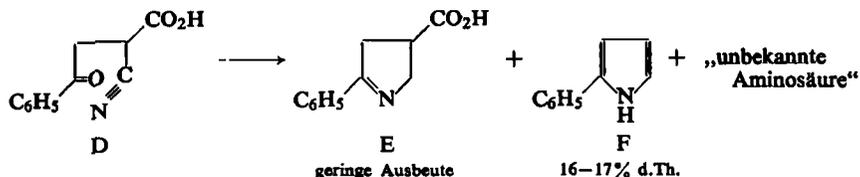
5) K. Ss. TOPTSCHJEW und M. L. KIRMALOVA, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 63, 281 [1948]; C. 1948, E 730.

6) R. SCHRÖTER a) Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), S. 569, Bd. 11, Teil 1, Verlag G. Thieme, Stuttgart 1957. b) ebenda S. 636-640, Tab. 85.

7) F. BERGEL, N. C. HINDLEY, A. L. MORRISON und H. RINDERKNECHT, J. chem. Soc. [London] 1944, 269.

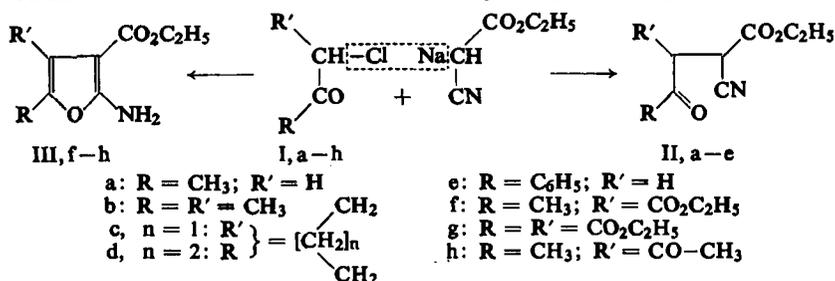
8) J. H. BURCKHALTER und J. H. SHORT, J. org. Chemistry 23, 1281 [1958].

γ -keto-carbonsäureester, wenn man von der – nur in diesem einen Beispiel bekannten⁹⁾ – Reduktion der Phenacyl-cyanessigsäure D zu E und F absieht.

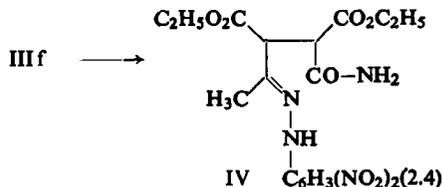


ALKYLIERUNG VON CYANESSIGESTER MIT α -CHLOR-KETONEN

Nach dem Conrad-Limpach-Verfahren¹⁰⁾ werden aktivierte Methylengruppen in der Weise alkyliert, daß man zuerst in alkoholischer Natriumäthylatlösung das Carbeniat-Ion herstellt und anschließend das Alkylhalogenid zutropfen läßt.



Die von L. HENRY¹¹⁾ auf Cyanessigester übertragene Methode eignet sich wegen der Nebenreaktionen der α -Halogenketone nicht in der beschriebenen Form, vielmehr wird hier eine Variante der Vorschrift von T. KLOBB^{12b)} angewandt: das pulverige Natriumsalz des Cyanessigesters wird in bequem dosierbaren Mengen in die vorgelegte äthanolische Lösung der α -Halogenketone I eingerührt. Die Ausbeute, z. B. an Phenacyl-cyanessigester (IIe), wird so gegenüber früher^{12a)} verdoppelt. Bei der Umsetzung von α -Chlor-acetessigester (If) und Chlor-oxalacessigester (Ig) mit Natriumcyanessigester werden statt der erwarteten γ -Ketonitrile die isomeren 2-Amino-furane III isoliert. Deren Struktur folgt aus den starken Extinktionen der UV-Absorptionsbanden, aus den IR-Spektren, die anstelle einer C \equiv N-Frequenz die beiden NH-Banden einer NH₂-Gruppe aufweisen, sowie aus dem Ausbleiben der Enolreaktion. Ein analoges 2-Amino-furan IIIh wurde bei der Reaktion von 3-Chlor-acetylaceton (Ih) mit Cyanessigester in alkalischem Milieu erhalten¹³⁾.



⁹⁾ E. B. KNOTT, J. chem. Soc. [London] 1948, 186.

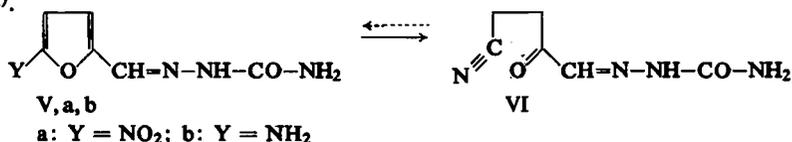
¹⁰⁾ M. CONRAD und L. LIMPACH, Liebigs Ann. Chem. 192, 153 [1878].

¹¹⁾ C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 104, 1618 [1887].

¹²⁾ a) Ann. Chimie Physique [7] 10, 173 und 179 [1897]; b) ebenda [7] 10, 205 [1897].

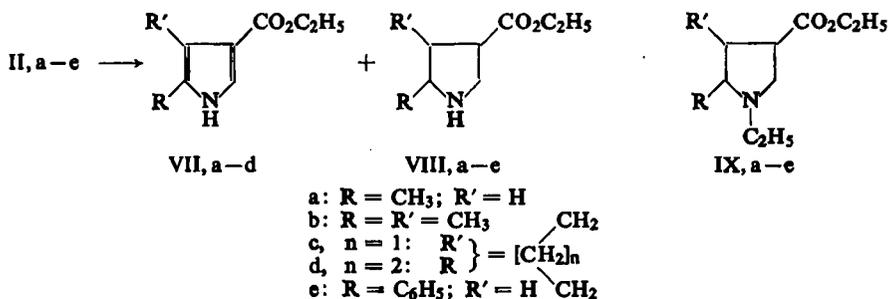
¹³⁾ G. WESTÖD, Acta chem. scand. 13, 692 [1959].

Die 2-Amino-furane III zeichnen sich — im Gegensatz zu bisher bekannten Amino-furanen¹⁴⁾ — durch besondere Stabilität aus. Erst mit 30-proz. Perchlorsäure bildet III f unter Ringöffnung das 2.4-Dinitrophenylhydrazon IV, während unter gleichen Bedingungen das 2-Amino-furan III g unverändert (!) zurückgewonnen wird. Der aromatische Charakter wird also durch Einführung von Carbäthoxygruppen beträchtlich erhöht. Demgegenüber ist das durch Hydrierung der Nitrogruppe aus Va entstehende 2-Amino-furan Vb in neutraler Lösung so labil, daß es nur kurze Zeit durch seine UV-Absorption bei 335 m μ nachgewiesen werden kann¹⁵⁾, bevor sich das Gleichgewicht 2-Amino-furan Vb \rightleftharpoons γ -Ketonitril VI zu Gunsten des letzteren verschiebt. — Über die Einwirkung von Natriumäthylat auf die 2-Amino-furane III, f, g vgl. I. c.¹⁾



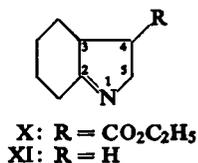
HYDRIERUNG DER α -CYAN- γ -KETO-CARBONSÄURE-ÄTHYLESTER II

Die Hydrierung der Ester II liefert je nach Druck, Temperatur und Zeit die Pyrrol- und Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester VII und VIII in verschiedenem Ausbeute-Verhältnis. Bei 20° und 100 at Wasserstoff entsteht aus IIa nur das Pyrrol VIIa; bei



100° und 250 at Wasserstoff ist das Verhältnis Pyrrol VIIa: Pyrrolidin VIIIa = 4:1. Zuerst dürfte sich der Pyrrol-carbonsäure-(3)-ester bilden, der zu VIIIa hydriert wird; eine derartige Reaktion ist bekannt¹⁶⁾.

Das γ -Ketonitril II d läßt sich zum 2.3-Cyclohexeno-pyrrol-carbonsäure-(4)-äthylester (VII d) und 2.3-Cyclohexano- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4)-äthylester (X) hydrieren. Daß sich die Doppelbindung in X weder in 3.4- noch in 4.5-Stellung befindet, folgt aus der UV-Absorption $\lambda_{\max} = 212$ m μ ($\log \epsilon = 2.35$) und aus dem IR-Spektrum, das eine unkonjugierte CO(Ester)-Bande aufweist. Die Doppelbindung kann auch nicht 2.3-ständig sein, da sich keine NH-Bande nachweisen läßt — in Übereinstimmung mit IR-spektroskopischen Unter-



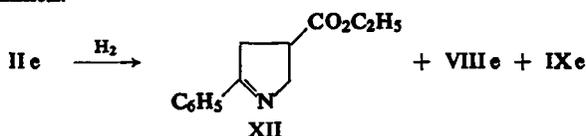
¹⁴⁾ T. S. STEVENS, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV A, S. 149, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, London, New York, Princeton 1957.

¹⁵⁾ F. L. AUSTIN, Chem. and Ind. 1957, 523.

¹⁶⁾ J. L. RAINEY und H. ADKINS, J. Amer. chem. Soc. 61, 1104 [1939], Tab. I, Zeile 21.

suchungen¹⁷⁾ des Hexahydro-indols (XI). Die 1.2-ständige C=N-Bindung wird willkürlich formuliert gegenüber der auch möglichen 1.5-Stellung. Mit einem Platin-katalysator kann das Pyrrolin X zum 2.3-Cyclohexano-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII d) hydriert werden.

Das γ -Ketonitril IIe gibt mit Wasserstoff kein Pyrrolderivat (unter Aufnahme von nur 1 Mol. Wasserstoff), sondern auch bei einem Unterschuß von Wasserstoff (vgl. Tab. 2, Zeile a) werden 2 Moll. zum 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4)-äthylester (XII) aufgenommen.



Überschüssiger Wasserstoff reduziert zum Ester VIIIe (Zeile c), der im Fall geringen Wasserstoffdrucks durch das Lösungsmittel Äthanol zum *N*-Äthyl-Derivat IXe alkyliert wird (Tab. 2, Zeile b). Die Pyrrol-carbonsäure-(3)-äthylester VII geben als in α -Stellung unsubstituierte Pyrrole in der Kälte eine positive Ehrlich-Reaktion¹⁸⁾. Ihre in Chloroform aufgenommenen IR-Spektren weisen neben einer scharfen NH-Bande eine etwas verbreiterte durch Assoziation bedingte auf; letztere beobachtet man allein im Kaliumbromidspektrum (s. Tab. 1).

N-ÄTHYLIERUNG DER PYRROLIDIN-CARBONSÄURE-(3)-ÄTHYLESTER

Die *N*-Äthylierung mit Raney-Nickel in überschüssigem Äthanol ist für aromatische^{19,20)} sowie primäre und sekundäre aliphatische^{21,22)} Amine beschrieben; als Mechanismus wird die intermediäre Bildung von Acetaldehyd über Hydrierungs-Dehydrierungs-Gleichgewichte angenommen. Die oben erwähnte Hydrierung des γ -Ketoesters IIe zum Pyrrolidin VIIIe bei hohem Druck (Unterdrückung der zur Acetaldehydbildung erforderlichen Dehydrierungsreaktion) bzw. die an die Hydrierung sich anschließende *N*-Äthylierung zu IXe bei niedrigerem Druck (Acetaldehydbildung möglich) sind hiermit in Einklang. Alle Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester VIII lassen sich so glatt zu ihren *N*-Äthylderivaten IX alkylieren.

Merkwürdigerweise gelang die Reaktion nicht mit Pyrrolidin selbst, dem Grundkörper der Reihe. Die *N*-äthylierten Pyrrolidine IX weisen eine zwischen 2800 und 2815/cm liegende $\text{>N}-\text{C}_2\text{H}_5$ -Bande auf (vgl. Tab. 3), die auch bei anderen heterocyclischen tertiären Aminen beobachtet worden ist^{23,24)}; die Bande fehlt bei Pyrrolidin und seinen Derivaten VIII.

17) B. WITKOP, J. Amer. chem. Soc. 78, 2873 [1956].

18) H. FISCHER und H. ORTH, Die Chemie des Pyrrols, Bd. I, S. 66, Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H., Leipzig 1934.

19) B. B. CORSON und H. DRESSLER, J. org. Chemistry 21, 474 [1956].

20) R. G. RICE und E. J. KOHN, J. Amer. chem. Soc. 77, 4052 [1955].

21) G. N. KAO, B. D. TILAK und K. VENKATARAMAN, J. sci. ind. Res. (New Delhi), Sect. B 14, 624 [1955]; C. 1959, 10210.

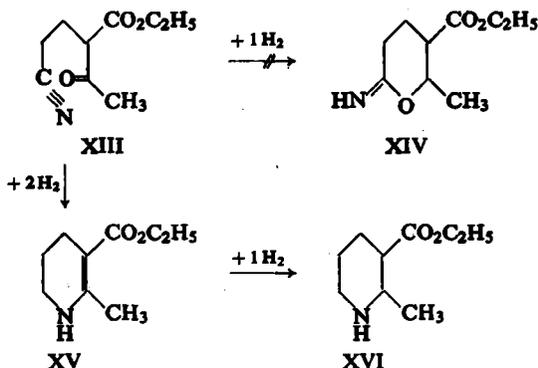
22) N. J. LEONARD und W. K. MUSKER, J. Amer. chem. Soc. 81, 5631 [1959].

23) J. T. BRAUNHOLTZ, E. A. V. EBSWORTH, F. G. MANN und N. SHEPPARD, J. chem. Soc. [London] 1958, 2780.

24) R. D. HILL und G. D. MEAKINS, J. chem. Soc. [London] 1958, 760.

HYDRIERUNG VON γ -CARBÄTHOXY- δ -KETO-CAPRONITRIL

Bei der beschriebenen²⁵⁾ katalytischen Hydrierung des δ -Ketonitrils XIII zum δ -Iminolacton XIV soll zuerst die δ -Keto- zur δ -Hydroxy-Gruppe reduziert werden, die sich cyclisierend an die C \equiv N-Bindung anlagert. Die analoge Reaktion des γ -Ketonitrils A mißlang, wie einleitend bemerkt wurde.



Die experimentelle Nachprüfung ergibt, daß XIII zwar zu einer in der Vorlage erstarrenden farblosen Substanz hydriert wird, die als unterkühlte Schmelze den Brechungsindex n_D^{25} 1.5360 hat; sie stimmt insofern mit der beschriebenen, ebenfalls festwerdenden und als „6-Methyl-5-carbäthoxy-tetrahydropyron-imin-(2)“ (XIV) bezeichneten Substanz vom Brechungsindex n_D^{25} 1.5350 (unterkühlte Schmelze) überein^{25a)}. Andererseits paßt ihre Analyse und die ihres Pikrats sowie ihr IR-Spektrum und die UV-Absorption λ_{max} 290 m μ ($\log \epsilon = 4.26$) auf eine zwei Jahre später^{25b)} beschriebene Verbindung, den 2-Methyl-1.4.5.6-tetrahydro-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester (XV).

Auch aus den folgenden Überlegungen ist ersichtlich, daß XIV nicht nach dem geschilderten Verfahren erhalten werden kann. XIV soll (unter ausschließlicher Reduktion der Ketogruppe) bei 60° und 270at Wasserstoffdruck in 1–3 Stdn. entstehen (Ausb. 89–95%^{25a)}). Allein durch Erhöhen der Temperatur auf 84° soll unter sonst gleichen Bedingungen das Enamin XV (ausschließliche Reduktion der Nitrilgruppe) in 1½ Stdn. gebildet werden (Ausbeute 76%^{25b)}). Da bei dem üblichen Aufheizen eines Autoklaven das Temperaturgebiet um 60° durchschritten wird, müßte wenigstens etwas δ -Iminolacton XIV neben den 76% Enamin XV gefunden werden. Statt dessen erhält man 2-Methyl-3-carbäthoxy-piperidin (XVI) als Nebenprodukt (Ausb. 10%^{25b)}).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 1 in Methanol gemessen; die IR-Spektren wurden mit dem doppelstrahligen Perkin-Elmer, Modell 21, mit Natriumchlorid-Prisma gemessen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Allgemeine Vorschrift zur Alkylierung von Cyanessigester mit α -Chlor-ketonen (Variante des Conrad-Limpach-Verfahrens^{10,11)}: 113 g (1 Mol) Cyanessigester werden in eine Lösung von

²⁵⁾ N. F. ALBERTSON, a) J. Amer. chem. Soc. 72, 2594 [1950]; b) ebenda 74, 3816 [1952].

23 g (1 Atom) *Natrium* in 250 ccm absol. Äthanol eingerührt. Man befreit die Suspension in einer Porzellanschale im Vakuumtrockenschrank bei 40° vom Äthanol und pulverisiert das Natriumsalz des Cyanessigesters; in einer Schließstopfenflasche ist es wochenlang haltbar. 1 Mol davon trägt man in kleinen Portionen unter Rühren in eine Lösung von 1 Mol α -Halogenketon in 500 ccm absol. Äthanol so ein, daß die Temperatur der Mischung 25–30° beträgt. Danach wird 1/2 Stde. bei Raumtemperatur gerührt, das Äthanol i. Vak. unter Rühren abdestilliert und der Rückstand mit 400 ccm Wasser versetzt. Man extrahiert mit 400 ccm Benzol (wenn nicht anders vermerkt), dann mit zweimal 100 ccm Benzol nach, trocknet über Na₂SO₄, dampft ab und reinigt den Rückstand wie angegeben.

α -Cyan-lävulinsäure-äthylester (IIa): 124 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* geben mit 85 g *Chloracetone* 102 g gelblich gefärbten *Ester IIa* vom Sdp._{0,01} 66–72°. Nach Aufkochen mit Aktivkohle in der gleichen Menge Äthanol destilliert man 89 g (57%) farbloses Produkt vom Sdp._{0,01} 69–72° (Lit. 12b): gelbes Öl vom Sdp.₂₄ 161–171°. IR-Spektrum (CCl₄): ν_{CN} 2260/cm, $\nu_{\text{CO(Ester)}}$ 1755/cm, $\nu_{\text{CO(Keton)}}$ 1733/cm.

2,4-Dinitrophenylhydrazon aus einer 0.25 m Lösung von *2,4-Dinitrophenylhydrazin* in Phosphorsäure/Äthanol nach I. c. 26, 27a). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 112–113°.

C₁₄H₁₅N₅O₆ (349.3) Ber. C 48.14 H 4.33 N 20.05 Gef. C 48.28 H 4.74 N 19.75

α -Cyan- β -methyl-lävulinsäure-äthylester (IIb): 134 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* geben mit 106.6 g *3-Chlor-butanon-(2)* 136 g (74%) *Iib* vom Sdp._{0,01} 76–84°. IR-Spektrum (CCl₄): ν_{CN} 2270/cm, $\nu_{\text{CO(Ester)}}$ 1755/cm, $\nu_{\text{CO(Keton)}}$ 1727/cm.

C₉H₁₃NO₃ (183.2) Ber. C 59.00 H 7.15 N 7.65 Gef. C 58.95 H 7.12 N 7.67

Das *2,4-Dinitrophenylhydrazon*, wie das Derivat von IIa dargestellt, schmilzt bei 122–123°.

C₁₅H₁₇N₅O₆ (363.3) Ber. C 49.58 H 4.72 N 19.28 Gef. C 49.55 H 4.97 N 19.29

Cyclopentanon-(2)-1-cyanessigester (Iic): 74.5 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* geben mit 66 g *2-Chlor-cyclopentanon*²⁸⁾ 66.7 g (62%) *Iic* vom Sdp._{0,01} 96–106°. UV-Absorption: λ_{max} 214 m μ (log ϵ = 2.41). IR-Spektrum (CCl₄): ν_{CN} 2265/cm, $\nu_{\text{CO(Ester, Keton)}}$ 1758/cm.

C₁₀H₁₃NO₃ (195.2) Ber. C 61.52 H 6.71 N 7.18 Gef. C 61.30 H 6.90 N 7.58

Das *2,4-Dinitrophenylhydrazon* wird wie das Derivat von IIa erhalten. Schmp. 135–136° (aus Xylol).

C₁₆H₁₇N₅O₆ (375.3) Ber. C 51.20 H 4.57 N 18.66 Gef. C 51.18 H 4.49 N 18.71

Cyclohexanon-(2)-1-cyanessigester (IId): 205 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* geben mit 200 g *2-Chlor-cyclohexanon*²⁹⁾ 243.5 g (77%) *IId* vom Sdp._{0,01} 117–120°. UV-Absorption: λ_{max} 211 m μ (log ϵ = 2.11). IR-Spektrum (CCl₄): ν_{CN} 2265/cm, $\nu_{\text{CO(Ester)}}$ 1757/cm, $\nu_{\text{CO(Keton)}}$ 1725/cm.

C₁₁H₁₅NO₃ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69 Gef. C 63.10 H 7.24 N 6.85

2,4-Dinitrophenylhydrazon, wie üblich dargestellt, schmilzt nach viermaligem Umkristallisieren aus Xylol bei 159–163°.

C₁₇H₁₉N₅O₆ (389.4) Ber. C 52.44 H 4.92 N 17.99 Gef. C 52.38 H 4.97 N 16.73

26) G. D. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 73, 5888 [1951].

27) STIG VEIBL, a) The Identification of Organic Compounds, S. 118; G. E. C. Gad Publisher, Copenhagen 1954; b) ebenda S. 220.

28) A. KÖTZ, K. BLENDERMANN, E. KÁRPÁTI und R. ROSENBUSCH, Liebigs Ann. Chem. 400, 50 [1913].

29) Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 188 [1955].

Phenacyl-cyanessigester (Iie): 82.5 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* geben mit 94.6 g ω -Chlor-acetophenon 92 g (66%) *Iie* vom Sdp._{0.01} 140–146°. Das gelbe Öl wird in 180 ccm Äthanol mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und mit 75 ccm Ligroin (65–90°) zur Kristallisation gebracht. Ausb. 78.3 g (56%) farblose Plättchen vom Schmp. 56–57°. (Lit.^{12a}); Ausb. 26–35%; Schmp. 54°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 210 m μ (log ϵ = 3.60), λ_{\max_2} 242 m μ (log ϵ = 4.16). IR-Spektrum (CHCl₃): ν_{CN} 2270/cm, $\nu_{\text{CO(Ester)}}$ 1750/cm, $\nu_{\text{CO(Keton)}}$ 1694/cm.

2.4-Dinitrophenylhydrazon: Rote Kristalle vom Schmp. 179–180° (aus Äthanol).

C₁₉H₁₇N₅O₆ (411.3) Ber. C 55.47 H 4.17 N 17.03 Gef. C 55.49 H 4.19 N 16.76

2-Amino-3.4-dicarbäthoxy-5-methyl-furan (III f): Das Produkt aus 67 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* und 82 g α -Chlor-acetessigester³⁰⁾ wird in Chloroform aufgenommen. Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin (65–90°) ergibt 70 g (58%) *III f* als blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 81.5–82.5°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 210 m μ (log ϵ = 3.74), λ_{\max_2} 276 m μ (log ϵ = 4.05). IR-Spektrum (KBr): ν_{NH} 3440 und 3340/cm, ν_{CO} 1713/cm; 1677, 1646 und 1560/cm.

C₁₁H₁₅NO₅ (241.2) Ber. C 54.76 H 6.27 N 5.81 Gef. C 54.83 H 6.10 N 5.84

Ein *2.4-Dinitrophenylhydrazon IV* erhält man aus 1 g *III f*, in 10 ccm Äthanol gelöst, und 1.2 g *2.4-Dinitrophenylhydrazin* in 50 ccm 30-proz. Perchlorsäure^{27a, 31)}. Nach 18 stdg. Aufbewahren wird abgesaugt, zweimal aus Äthanol und zweimal aus Xylol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 193–195°. IR-Spektrum (KBr): $\nu_{\text{NH(Amid)}}$ 3460 und 3340/cm, $\nu_{\text{NH(Hydrazon)}}$ 3220/cm, $\nu_{\text{CO(Ester)}}$ 1732/cm; 1675, 1625, 1602 und 1523/cm.

C₁₇H₂₁N₅O₉ (439.4) Ber. C 46.47 H 4.82 N 15.94 Gef. C 46.77 H 5.15 N 15.99

2-Amino-3.4.5-tricarbäthoxy-furan (III g): Das Produkt aus 43.2 g *Natriumsalz des Cyanessigesters* und 63.7 g *Chloroxalessigester* (Oxalessigester wird aus seinem Natriumsalz nach W. WISLICENUS³²⁾ hergestellt, wobei die Vorschrift, den Oxalessigester nur 30-g-weise zu destillieren, sehr zu beachten ist; dann chloriert man nach l. c.^{33, 34)} wird in 100 ccm Chloroform aufgenommen und aus Benzol/Ligroin (65–90°) umkristallisiert. 28 g (29%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 122–123°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 264 m μ (log ϵ = 3.97), λ_{\max_2} 305 m μ (log ϵ = 4.20). IR-Spektrum (KBr): ν_{NH} 3435 und 3310/cm, ν_{CO} 1750/cm; 1710, 1692, 1640 und 1585/cm.

C₁₃H₁₇NO₇ (299.3) Ber. C 52.17 H 5.73 N 4.68 C₂H₅O 45.2

Gef. C 52.27 H 5.81 N 5.00 C₂H₅O 45.6

Gibt man die noch warme, gesättigte alkoholische Lösung von 1 g *III g* zu einer Lösung von 1.2 g *2.4-Dinitrophenylhydrazin* in 50 ccm 30-proz. Perchlorsäure, so fällt in 3 Tagen an Stelle eines *2.4-Dinitrophenylhydrazons* 70% unverändertes *III g* vom Schmp. 121–122° aus.

Die katalyt. Hydrierungen der α -Cyan- γ -keto-carbonsäure-äthylester II wurden in Autoklaven mit magnetisch gesteuertem Rührer durchgeführt. Als Lösungsmittel diente 99.9-proz. Äthanol, mit 1% Petroläther vergällt, als Katalysator Raney-Nickel (Degussa-Hanau).

2-Methyl-pyrrol-(VII a) und 2-Methyl-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII a)

a) 50 g *II a* werden mit 5 g Raney-Nickel in 150 ccm Äthanol bei 95 at *Wasserstoff* und 90° 4 Stdn. hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und destilliert.

³⁰⁾ H. GAULT und L. KLEES, Bull. Soc. chim. France [4] 39, 883 [1926].

³¹⁾ C. NEUBERG, A. GRAUER und B. V. PISHA, Analytica chim. Acta [Amsterdam] 7, 238 [1952].

³²⁾ Liebigs Ann. Chem. 246, 317 [1888].

³³⁾ A. PERATONER, Gazz. chim. ital. 22 II, 37 [1892].

³⁴⁾ T. ROUBLEFF, Liebigs Ann. Chem. 259, 267 [1890].

1. Frakt.: 7 g (15%) *VIIIa* vom Sdp.₇₈₀–83°. UV-Absorption: λ_{\max} 212 m μ ($\log \epsilon = 2.17$). IR-Spektrum: ν_{NH} 3260/cm (Film), ν_{CO} 1732/cm (CCl₄).

C₈H₁₅NO₂ (157.2) Ber. C 61.12 H 9.62 N 8.91 Gef. C 60.68 H 9.50 N 8.53

Mit gesätt. alkoholischer Pikrinsäurelösung entsteht ein nicht kristallisierendes Öl.

2. Frakt.: 18.5 g (41%) *VIIa* vom Sdp._{0.01} 90–98°. Schmp. 71.5–72° (aus Äther/Ligroin, 60–95°) (Lit.³⁵): 71–72°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 224 m μ ($\log \epsilon = 3.93$), λ_{\max_2} 256 m μ ($\log \epsilon = 3.72$). IR-Spektrum (KBr, CCl₄) s. Tab. 1. Das IR-Spektrum ist mit einem authent. Präparat³⁶) identisch.

b) 50 g *IIa* geben mit 8 g Raney-Nickel in 150 ccm Äthanol bei 100 at *Wasserstoff* und 20° in 32 Stdn. nach einem Vorlauf von 3.5 g 10.0 g (20%) Ausgangsprodukt *IIa* vom Sdp._{0.01} 70° und 7.2 g (16%) *VIIa* vom Sdp._{0.01} 80–90°, das nach dem Umkristallisieren aus Äther/Ligroin (60–95°) bei 72–72.5° schmilzt.

c) 39 g *IIa* geben mit 8 g Raney-Nickel in 1 l Äthanol bei 250 at *Wasserstoff* und 100° in 8 Stdn. 20.3 g (57%) *VIIIa* vom Sdp.₇₈₀–83° und 4.9 g (14%) *VIIa* vom Sdp._{0.01} 80 bis 100°, das nach Umkristallisieren aus Ligroin (60–95°)/Äther bei 71–72° schmilzt.

2.3-Dimethyl-pyrrol- (*VIIb*) und 2.3-Dimethyl-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (*VIIIb*): 50 g *IIb* geben mit 7 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol bei 100 at *Wasserstoff* und 90° in 2¹/₂ Stdn.:

1. Frakt.: 23 g (50%) *VIIIb* vom Sdp.₈ 90–92.5°. UV-Absorption: λ_{\max} 215 m μ ($\log \epsilon = 2.12$). IR-Spektrum: ν_{NH} 3290/cm (Film), ν_{CO} 1737/cm.

C₉H₁₇NO₂ (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18 Gef. C 62.47 H 9.81 N 8.55

2. Frakt.: 12 g (27%) *VIIb* vom Sdp._{0.01} 100–115°. Farblose Kristalle (aus Benzol) vom Schmp. 110–111°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 229 m μ ($\log \epsilon = 4.00$), λ_{\max_2} 259 m μ ($\log \epsilon = 3.54$). IR-Spektrum (KBr, CHCl₃) s. Tab. 1. Lit.³⁷): Schmp. 110–111°.

2.3-Cyclopenteno-pyrrol- (*VIIc*) und 2.3-Cyclopentano-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (*VIIIc*): 50 g *IIc* geben mit 8.2 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol bei 100 at *Wasserstoff* und 80° in 1.5 Stdn.:

1. Frakt.: 11.5 g (24%) *VIIIc* vom Sdp.₉ 119–122°. UV-Absorption: λ_{\max_1} 209 m μ ($\log \epsilon = 2.51$), λ_{\max_2} 298 m μ ($\log \epsilon = 1.74$). IR-Spektrum: ν_{NH} 3340/cm (Film), ν_{CO} 1736/cm (CCl₄).

C₁₀H₁₇NO₂ (183.2) Ber. C 65.54 H 9.35 N 7.64 Gef. C 65.40 H 9.46 N 8.15

2. Frakt.: 13.8 g (30%) *VIIc* vom Sdp._{0.01} 120–130°. Schmp. 124–125°, unter Sublimieren (aus Benzol). UV-Absorption: λ_{\max_1} 210 m μ ($\log \epsilon = 4.33$), λ_{\max_2} 229 m μ ($\log \epsilon = 4.23$). IR-Spektrum (KBr, CHCl₃) s. Tab. 1.

C₁₀H₁₃NO₂ (179.2) Ber. C 67.02 H 7.31 N 7.82 Gef. C 66.84 H 7.08 N 7.45

2.3-Cyclohexeno-pyrrol- (*VIIId*) und 2.3-Cyclohexano- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4)-äthylester (*X*): 50 g *IIId* geben mit 8 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol bei 100 at *Wasserstoff* und 90° in 1³/₄ Stdn.:

1. Frakt.: 22.5 g (49%) *X*, Sdp.₉ 137–139°. UV-Absorption: λ_{\max} 212 m μ ($\log \epsilon = 2.35$). IR-Spektrum (CCl₄): ν_{CO} 1737/cm, $\nu_{\text{C=N}}$ 1663/cm.

C₁₁H₁₇NO₂ (195.3) Ber. C 67.66 H 8.78 N 7.17 Gef. C 67.62 H 8.90 N 7.58

³⁵) R. A. NICOLAUS, L. MANGONI und D. MISITI, Ann. Chimica 46, 847 [1956]; C. A. 51, 6599 [1957].

³⁶) R. G. JONES, J. Amer. chem. Soc. 77, 4069 [1955].

³⁷) O. PILOTY und K. WILKE, Ber. dtsh. chem. Ges. 45, 2588 [1912].

Ob X erhalten wird, hängt sehr ab von den Eigenschaften (Lagerung) des verwandten Katalysators; etwas aktiveres Raney-Nickel liefert unter gleichen Bedingungen nur VIII d.

Pikrat von X aus gesätt. alkoholischer Pikrinsäurelösung; Schmp. 148–149° nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol. IR-Spektrum (KBr): ν_{CO} 1746/cm, $\nu_{\text{C-N}}$ 1685/cm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (424.4) Ber. C 48.11 H 4.75 N 13.20 Gef. C 47.74 H 4.77 N 13.30

2. Frakt.: 8.9 g (19%) VIII d vom Sdp._{0.01} 100–120°. Schmp. 80–81° (aus Benzol). UV-Absorption: λ_{max_1} 210 m μ (log ϵ = 4.16), λ_{max_2} 231 m μ (log ϵ = 4.08). IR-Spektrum (KBr, CHCl_3) s. Tab. 1.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193.2) Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.52 Gef. C 68.14 H 7.96 N 7.70

Tab. 1. IR-Spektren (CHCl_3 und KBr) von Pyrrol-carbonsäure-(3)-äthylestern VII, a–d

VII	Lösungs- mittel	NH	NH asso.	C=O Ester	C=C	Ring st-a ^{a)}	γ -CH 700–800/cm
a	CCl_4	3500	3325	1716	1595	1525	—
b	CHCl_3	3470	3340	1691	1600	1523	—
c	CHCl_3	3485	3340	1698	1592	1520	—
d	CHCl_3	3475	3345	1695	1602	1523	—
a	KBr	—	3280	1678	1588	1515	759
							744
b	KBr	—	3310	1675	1605	1508	750
c	KBr	—	3320	1679	1598	1525	750
d	KBr	—	3280	1664	1598	1523	771 (schwach)
							753 (Hauptbande)
							737
Pyrrol ^{b)}	—	—	3400	—	1575	1536	739
Film							

a) st = stretching; a = asymmetrisch. b) Die Werte für Pyrrol wurden einem abgebildeten Spektrum entnommen^{38a)}; die Zuordnung der Banden von Pyrrol ist bei^{38b)} angegeben.

2.3-Cyclohexano-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (VIII d): 10 g X geben mit 0.1 g Pt/ PtO_2 in 50 ccm Äthanol bei 100 at Wasserstoff und 70° in 6 Stdn. 7.6 g (75%) VIII d, Sdp.₉ 134–137°. UV-Absorption: λ_{max} 208 m μ (log ϵ = 2.37). IR-Spektrum: ν_{NH} 3300/cm (Film), ν_{CO} 1735/cm (CCl_4).

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (197.3) Ber. C 66.97 H 9.71 N 7.10 Gef. C 66.90 H 9.69 N 7.12

Mit Maleinsäure-anhydrid entsteht ein nicht kristallisierendes Derivat.

Hydrierung des Phenacyl-cyanessigesters (IIe)

a) Auf eine Lösung von 36 g (0.156 Mol) IIe in 170 ccm Äthanol werden mit 3.5 g Raney-Nickel in einem 1-l-Rührtautoklaven 3 l ($\frac{1}{8}$ Mol) Wasserstoff aufgedrückt, wobei das Manometer 3.7 at anzeigt; dann wird 1 Stde. bei 75° gerührt.

1. Frakt.: 13.1 g (42%) 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4)-äthylester (XII) vom Sdp._{0.01} 105–108°. UV-Absorption: λ_{max_1} 208 m μ (4.03), λ_{max_2} 240 m μ (4.11). IR-Spektrum (CCl_4): ν_{CO} 1743/cm, $\nu_{\text{C-N}}$ 1631/cm, $\nu_{\text{C-C}}$ 1585/cm; keine NH-Bande zwischen 3200 und 3600/cm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.79 H 7.13 N 6.59

³⁸⁾ H. M. RANDALL, R. G. FOWLER, N. FUSON und J. R. DANGL, a) Infrared Determination of Organic Compounds, S. 221, D. van Nostrand Company, Inc., Princeton — New York — Toronto — London 1949; b) ebenda S. 46 ff., Tab. 5.

Pikrat von XII aus gesätt. alkoholischer Pikrinsäurelösung. Schmp. 154—155° (aus Äthanol).
 $C_{13}H_{15}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (446.4) Ber. C 51.12 H 4.06 N 12.55 Gef. C 51.10 H 4.13 N 12.41

2. Frakt.: 9.1 g (25%) unveränderter Ester *Ile* vom Sdp._{0.01} 130—139°.

b) Auf eine Lösung von 50 g (0.21 Mol) *Ile* in 200 ccm Äthanol werden mit 5 g Raney-Nickel in einem 1-l-Rührautoklaven *71* (0.31 Mcl) *Wasserstoff* aufgedrückt, wobei das Manometer 10 at anzeigt, dann wird 1 1/2 Stdn. bei 90° geführt.

1. Frakt.: 7.8 g (15%) *N*-Äthyl-2-phenyl-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (*IXe*) vom Sdp._{0.01} 80—85°. UV-Absorption und IR-Spektrum s. Tab. 3.

$C_{15}H_{21}NO_2$ (247.3) Ber. C 72.84 H 8.56 N 5.66 Gef. C 72.54 H 8.34 N 5.86

Pikrat von IXe aus gesätt. alkoholischer Lösung von Pikrinsäure. Schmp. 175—176° (aus Äthanol).

$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (476.4) Ber. C 52.94 H 5.08 N 11.74 Gef. C 52.27 H 5.12 N 11.64

2. Frakt.: 20.3 g (44.5%) 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin-carbonsäure-(4)-äthylester (*XII*), Sdp._{0.01} 101—104°.

c) 50 g *Ile* geben mit 7 g Raney-Nickel in 200 ccm Äthanol bei 90 at *Wasserstoff* und 90° in 2 Stdn. 34.5 g (75%) 2-Phenyl-pyrrolidin-carbonsäure-(4)-äthylester (*VIIIe*) vom Sdp._{0.01} 90—100°. UV-Absorption: λ_{\max} 212 m μ (log ϵ = 3.69). IR-Spektrum: ν_{NH} 3370/cm (Film), ν_{CO} 1741/cm (CCl₄), $\nu_{C=C}$ (aromat.) 1610/cm (CCl₄).

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219.3) Ber. C 71.20 H 7.82 N 6.39 Gef. C 71.81 H 7.71 N 6.87

Mit Phenylisocyanat tritt exotherme Reaktion ein, doch konnte das Derivat nicht kristallin erhalten werden.

Tab. 2. Hydrierungsprodukte des Phenacyl-cyanessigesters (*Ile*)

	Mol <i>Ile</i>	Mol H ₂	Temp. °C	Anfangs- druck at H ₂	Zeit Stdn.	End- druck at H ₂	<i>XII</i> %	<i>VIIIe</i> %	<i>IXe</i> %	<i>Ile</i> %
a	0.156	0.122	75	3.7	1	0	42	—	—	25
b	0.21	0.31	90	10	1.5	0	44.5	—	15	—
c		Überschuß	90	90	2	90	—	75	—	—

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 1-Äthyl-pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester (IX): 0.05 Mol *Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester* (*VIII*) werden mit 3 g wasserfeuchtem Raney-Nickel in 25 ccm Äthanol (99.9-proz., mit 1% Petroläther vergällt) 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man saugt über Kieselgur vom Katalysator ab und wäscht mit 10 ccm Äthanol nach. Die gelblich gefärbte Lösung wird destilliert.

a) *Jodmethylat von IXa*, dargestellt nach ^{27b}): Schmp. 130.5—131.5° (aus *n*-Butanol/Äther).

$C_{11}H_{22}JNO_2$ (327.2) Ber. C 40.38 H 6.77 N 4.28 Gef. C 40.82 H 6.87 N 3.87

b) Das *Pikrat* von *IXe*, erhalten mit gesätt. alkoholischer Pikrinsäurelösung, schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 174—175°. Nach dem IR-Spektrum ist es mit dem oben beschriebenen identisch. *IX*, b—d, geben keine kristallinen *Jodmethylate*.

N-Äthyl-pyrrolidin konnte aus *Pyrrolidin* nach dieser Methode nicht dargestellt werden.

1.4.5.6-Tetrahydro-2-methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester (*XV*): 60 g γ -Carbäthoxy- δ -keto-capronitril (*XIII*)^{25a} geben mit 3 g Raney-Nickel in 150 ccm Äthanol bei 250 at *Wasser-*

Tab. 3. Übersicht über die aus Pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylestern (VIII) erhaltenen *N*-Äthyl-Derivate IX

VIII g	IX g	% d. Th.	Siedepunkte °C/Torr	IR-Spektrum (CCl ₄) cm ⁻¹ N—C C=O	UV-Absorption λ _{max} (mμ)	log ε	Formel	Analysen C H N	
a	8.0	72	88—90/8	2810	1745	209	2.89	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ (185.3)	Gef. 64.40 10.36 6.93 Ber. 64.83 10.34 7.56
b	8.4	72	96—100/9	2800	1741	212	2.99	C ₁₁ H ₂₁ NO ₂ (199.3)	Gef. 66.68 10.81 7.28 Ber. 66.29 10.62 7.03
c	7.1	68	118—120/9	2815	1740	209	2.99	C ₁₂ H ₂₁ NO ₂ (211.3)	Gef. 68.21 10.02 6.63 Ber. 68.29 10.05 7.04
d	5.8	78	134—136/9	2800	1742	211	2.87	C ₁₃ H ₂₃ NO ₂ (225.3)	Gef. 68.88 10.32 6.62 Ber. 69.29 10.29 6.22
e	11.0	81	82—87/0.01	2800	1747	212	3.82		Analyse im Text

stoff und bei 60° in 3 Stdn. nach 1.5 g Vorlauf 41 g (67%) öliges XV vom Sdp._{0.01} 81°. Der Ester wird beim Aufbewahren fest. UV-Absorption: λ_{\max} 290 m μ (log ϵ = 4.26). IR-Spektrum (CHCl₃): ν_{NH} 3440/cm, ν_{CO} 1661/cm, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1588/cm; 1510/cm.

Die unterkühlte Schmelze hat n_D^{25} 1.5360. Für „6-Methyl-5-carbäthoxy-tetrahydropyronimin-(2)“ werden angegeben ^{25b}): Sdp._{0.08} 110–121°; UV-Spektrum: λ_{\max} 290 m μ (log ϵ = 4.3); n_D^{25} 1.5350.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (169.2) Ber. C 63.88 H 8.94 N 8.28 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 26.6

Gef. C 63.52 H 8.91 N 8.32 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 26.7

Hydrochlorid von XV: Das IR-Spektrum wurde in Chloroformlösung gemessen, die an XV 0.2 m und an Chlorwasserstoff ca. 0.3 n war. ν_{CO} 1730/cm, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1697/cm.

Das *Pikrat von XV*, aus gesätt. alkoholischer Pikrinsäurelösung, schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 117–119°. IR-Spektrum (KBr): ν_{CO} 1739/cm, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1699/cm, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ (aromat.) 1625 und 1607/cm.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (398.3) Ber. C 45.23 H 4.55 N 14.07 Gef. C 45.29 H 4.65 N 14.15
