

FRIEDHELM KORTE, KARL HEINZ BÜCHEL, HELMUT MÄDER,  
GERD RÖMER und HANS HERMANN SCHULZE

Acyl-lacton-Umlagerung, XX<sup>1)</sup>

Zur protonkatalysierten Umlagerung von  $\alpha$ -Acyl-lactamen  
in alkoholischer Lösung

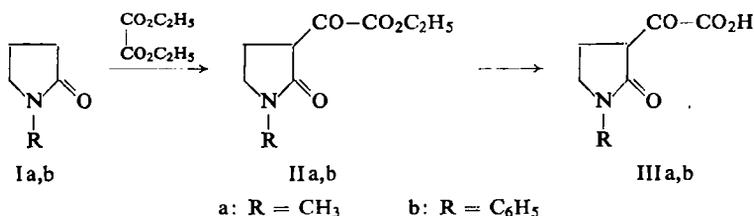
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. März 1962)

$\alpha$ -Acyl-lactame erhält man durch gemischte Claisen-Kondensation, vorzugsweise unter Verwendung von pulverisiertem Kalium als Kondensationsmittel. Mit Hilfe chemischer und optischer Methoden wird die Solvolyse von *N*-Alkyl-lactamen untersucht. Die Umlagerung von  $\alpha$ -Acyl-pyrrolidonen in 3–6% HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> enthaltendem Äthanol gelingt nicht, während  $\alpha$ -Äthoxalyl-*N*-methylpiperidon-(2) bei höheren Protonkonzentrationen unter CO<sub>2</sub>-Eliminierung zu 2-Carbäthoxy-*N*-methyl-tetrahydropyridin umgelagert wird.

In früheren Arbeiten wurde die Synthese neuer Sauerstoff- und Schwefel-Heterocyclen durch Umlagerung von  $\alpha$ -Acyl-lactonen- und -thiol-lactonen in *absoludem Alkohol/H<sup>+</sup>* oder *wäßrigen Säuren* beschrieben<sup>2)</sup>. Durch Übertragung der Reaktion auf  $\alpha$ -Acyl-lactame sollten Pyrrolin- bzw. Tetrahydropyridin-Derivate zugänglich werden. In dieser Mitteilung wird über die Synthese von  $\alpha$ -Acyl- $\gamma$ - und - $\delta$ -lactamen und deren Verhalten unter *alkoholytischen* Umlagerungsbedingungen berichtet.

Die gemischte Claisen-Kondensation in Gegenwart äquimolarer Mengen Base ist ein allgemein anwendbares Verfahren zur Darstellung von  $\alpha$ -Acyl-cyclocarbonsäure-Derivaten, wobei der Acylrest in weiten Grenzen variieren kann. Das Gelingen der Reaktion hängt häufig von der Wahl der Kondensationsbase ab, z. B. bei Lactonen, die in Gegenwart von Basen zu offenkettigen Verbindungen isomerisieren<sup>3)</sup>, oder bei schwacher  $\alpha$ -Aktivierung.



<sup>1)</sup> XIX. Mitteil.: F. KORTE und K. TRAUTNER, Chem. Ber. 95, 295 [1962].

<sup>2)</sup> F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Angew. Chem. 71, 709 [1959]; Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Bd. III, S. 136–162, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1961.

<sup>3)</sup> F. KORTE, K. H. BÜCHEL und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. 90, 2280 [1957]; F. KORTE und K. H. BÜCHEL, ebenda 93, 1025 [1960].

Bei Lactamen und Amidien ist die Aktivierung der  $\alpha$ -Stellung geringer als bei Lactonen oder Estern. Um bei der Esterkondensation von Lactamen *N*-Acylierungen zu vermeiden, wurden zunächst *N*-alkylierte Lactame als Ausgangsprodukte gewählt.

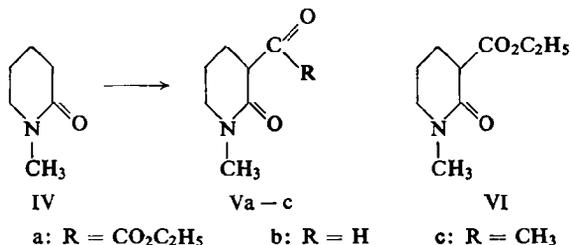
Die Kondensation von *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) (Ia) mit Oxalsäure-diäthylester<sup>4)</sup> wurde unter Verwendung verschiedener Basen bei sonst konstanten Bedingungen untersucht. Die folgende Tabelle zeigt die gefundenen Ausbeuten an  $\alpha$ -Äthoxalyl-*N*-methyl-pyrrolidon-(2) (IIa):

| Kondensationsmittel                                 | Ausb. in % |
|---|------------|
| Diisopropylaminomagnesiumbromid                     | 0          |
| Natriumäthylat                                      | 5.7        |
| Natriumamid   | 6.1        |
| Pulv. Natrium                                       | 4.8        |
| (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> CNa   | 11.1       |
| (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NCH <sub>3</sub> )Na | 21.1       |
| Pulv. Kalium  | 62.0       |
| Natriumhydrid                                       | 45.0—75.0  |

Die besten Ausbeuten liefert pulverisiertes Kalium, bei Natriumhydrid werden sie sehr von der Qualität des eingesetzten Hydrids beeinflusst. Bemerkenswert ist das Versagen von sonst sehr geeigneten<sup>3)</sup> Grignard-Basen, wahrscheinlich verursacht durch Reaktion mit der Lactam-Carbonyl-Gruppe.

Die Kondensation von *N*-Phenyl-pyrrolidon-(2) (Ib) mit Oxalsäureester zu II b gelingt mit 71-proz. Ausbeute. Die Ester II a und b lassen sich glatt partiell zu den Säuren III a und b verseifen. Als weitere Derivate von II a und b stellten wir die Kupferchelate dar.

Die Acylierung von *N*-Methyl-piperidon-(2) (IV) mit Oxalsäure-diäthylester, Äthylformiat bzw. Essigsäure-äthylester zu Va, b bzw. c gelingt mit pulverisiertem Kalium als Kondensationsbase.



Das  $\alpha$ -Äthoxalyl-*N*-methyl-piperidon (Va) läßt sich durch Zersetzung seines Kupferchelates in kristalliner Form gewinnen. Es empfiehlt sich nicht, das ölige Rohprodukt Va durch Destillation zu reinigen, da während der Destillation durch thermische Decarbonylierung VI als Nebenprodukt gebildet wird. Solche Decarbonylierungsreaktionen sind bekannt<sup>5)</sup>.

<sup>4)</sup> Claisen-Kondensationen von *N*-Methyl-pyrrolidon und *N*-Methyl-piperidon mit Chinolincarbonsäure-äthylester und Nicotinsäure-äthylester wurden erstmalig von L. RUZICKA, *Helv. chim. Acta* 4, 486 [1921], und E. SPÄTH und H. BRETSCHNEIDER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 61, 327 [1928], durchgeführt.

<sup>5)</sup> W. WISLICENUS, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 27, 792 [1894].

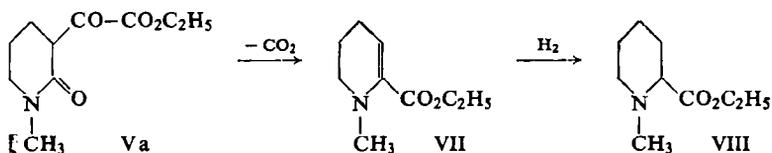
Nach Befunden von K. KAUTZSCH und E. ABDERHALDEN<sup>6)</sup> ist die Amidbindung in Lactamen noch schwerer hydrolysierbar als in offenkettigen Amiden. Das gleiche trifft auch für die Alkoholyse der Lactambindung zu.

Lactame absorbieren im UV-Licht bei 206  $m\mu$  mit hoher Extinktion ( $\epsilon = 3000$  bis 5500) im Gegensatz zu Säuren, Estern, Lactonen und Amiden mit  $\epsilon$ -Werten zwischen 100 und 200. Die fortschreitende Alkoholyse läßt sich daher im UV-Spektrum verfolgen. Für Ia ergibt sich in siedendem Äthanol/ $H^{\oplus}$  (s. Versuchsteil) nach 60 Stdn. 15%, für IV 48% alkoholytische Ringöffnung. Durch Papierchromatographie wird das Vorliegen von Aminosäureester neben nicht geöffnetem Lactam bestätigt.

Die Hydrolyse der Lactame Ia und IV in siedender 1*n* HCl wird durch Formol-Titration der gebildeten Aminosäuren verfolgt. Nach 12 Stdn. ist Ia zu 28%, IV zu 54% geöffnet. Lactame lassen sich also grundsätzlich alkoholytisch spalten, wobei Ia sowohl gegen Alkoholyse wie gegen Hydrolyse beträchtlich stabiler ist als IV.

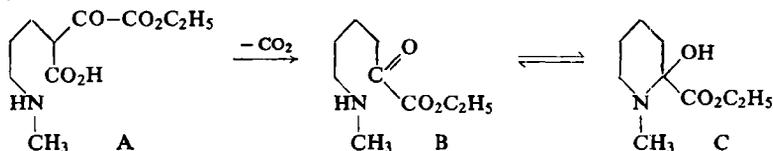
Durch Acylierung in  $\alpha$ -Stellung erfolgt eine Ringstabilisierung der cyclischen Carbonsäurederivate<sup>2)</sup>. Es ist nicht gelungen, die Acyl-lactame IIa und b unter Bedingungen umzulagern, unter denen Acyl- $\gamma$ -lactone oder Acyl- $\gamma$ -thiol-lactone in glatter Reaktion die Umlagerungsprodukte bilden<sup>2)</sup>. IIa ging selbst bei 180stdg. Erhitzen in Äthanol oder Butanol/5% HCl keine nennenswerte Reaktion ein.

Bei dem weniger ringstabilen Va tritt jedoch nach längerem Erhitzen in Äthanol/5% HCl eine Umlagerung ein, wie aus dem Verschwinden der Enolreaktion mit  $FeCl_3$  zu erkennen ist. Durch Erhöhung der HCl-Konzentration kann die Reaktion beschleunigt werden. Erhitzt man Va 24 Stdn. in Äthanol/14% HCl, so erhält man unter Abspaltung von 1 Mol.  $CO_2$  in 50-proz. Ausbeute ein farbloses Öl, das auf Grund der



Analysenwerte, des UV- und IR-Spektrums als 2-Carbäthoxy-*N*-methyl-tetrahydropyridin (VII) erkannt wird. Die katalytische Hydrierung von VII führt zu dem bekannten *N*-Methyl-pipecolinsäure-äthylester (VIII)<sup>\*)</sup> und beweist die 2-Stellung der Carbäthoxygruppe in VII.

Zur Deutung des Reaktionsverlaufes von Va zu VII wird angenommen, daß im Reaktionsmedium durch das Gleichgewicht  $C_2H_5OH + HCl \rightleftharpoons C_2H_5Cl + H_2O$  Wasser vorhanden ist und der Lactamring hydrolytisch zu der  $\beta$ -Ketosäure A geöffnet wird.



\*) l. c. 14).

6) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 78, 339 [1912].



## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK I gemessen, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21; Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Scheiben, Festkörper in KBr.

*α*-Äthoxalyl-*N*-methyl-pyrrolidon-(2) (IIa): Der Suspension von 8.0 g (0.33 Mol) Natriumhydrid und 100 ccm absol. Äther läßt man unter starkem Rühren eine Mischung von 20 g (0.10 Mol) *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) und 120 g (0.83 Mol) Oxalsäure-diäthylester innerhalb einer Stde. zutropfen. Man erwärmt die Mischung auf 50° (gemessene Innentemperatur); dabei scheidet sich langsam ein orange gefärbter Niederschlag aus. Nach 20stdg. Rühren bei 50° läßt man der erkalteten Mischung 66 ccm 5 *n* HCl (0.33 Mol) zutropfen, trennt die äther. Schicht ab, nutscht die wäßr. Schicht vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab und extrahiert zweimal mit je 100 ccm Äther nach. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherschichten mit Natriumsulfat wird der Äther und der überschüss. Oxalsäure-diäthylester i. Vak. abdestilliert. Aus dem Rückstand kann durch Kristallisation aus wenig Äther unter Kühlung mit Methanol/Trockeneis bei -80° nach kurzer Zeit 25 g festes Rohprodukt isoliert werden. Nach weiterem 15stdg. Belassen in der Kältemischung kristallisieren weitere 5 g aus. Ausb. 30 g (75% d. Th.). Aus Äther und anschließend aus Ligroin (Sdp. 60–90°) kristallisieren feine Nadelchen, Schmp. 51–52°, Enolreaktion mit FeCl<sub>3</sub> blau.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (3.52), 285 m $\mu$  (4.18).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> (199.2) Ber. C 54.27 H 6.53 N 7.03 Gef. C 54.41 H 6.45 N 6.93

Wird als Kondensationsmittel pulverisiertes Kalium benutzt, so kühlt man die Reaktion während des Eintropfens der Ester/Lactam-Mischung auf 0–10°, hält dann noch mehrere Stdn. auf 10–20° und rührt schließlich noch 12 Stdn. bei Raumtemperatur. Sonst Arbeitsweise wie oben. Ausb. 62% d. Th.

*α*-Äthoxalyl-*N*-methyl-pyrrolidon-Kupferchelate: 5.0 g IIa und 5 g Kupferacetat werden in 50 ccm absol. Äthanol zum Sieden erhitzt, mit 100 ccm Äther verdünnt und filtriert. Nach mehrstdg. Aufbewahren im Kühlschrank kristallisieren 4.2 g (73% d. Th.) grüne Kristalle aus. Schmp. 175–176°, Enolreaktion violett. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol/Äther (1 : 2) ändert sich der Schmp. nicht.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (3.60), 310 m $\mu$  (3.85).

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Cu (460.2) Ber. C 47.0 H 5.26 N 6.03 Gef. C 47.36 H 5.54 N 5.87

*Kupferbestimmung*: Die unten angegebenen Einwaagen wurden in 66-proz. wäßr. Essigsäure gelöst, mit je etwa 1 g Kaliumjodid und 1 ccm einer frisch bereiteten Stärkelösung versetzt und nach etwa 5 Min. mit 0.1 *n* Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Merck) titriert.

| Einwaage (mg) | Ber. | Gef. ccm 0.1 <i>n</i> Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
|---------------|------|---|
| 763           | 16.4 | 17.0  |
| 846           | 18.4 | 18.5  |

*α*-Oxalyl-*N*-methyl-pyrrolidon (IIIa): 2.0 g IIa werden mit 100 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Wasserbad bei Wasserstrahlvak. vollständig entfernt und der Rückstand aus Äther umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (46% d. Th.). Nach Sublimation i. Wasserstrahlvak. bei Ölbadtemperaturen von 130–150° wird ein farbloses Kristallpulver erhalten. Schmp. 170° (Lit.<sup>10)</sup>: 170–171°. Titration mit 0.1 *n* NaOH: Einwaage 171 mg; ber. 10.0 ccm, gef. 10.15 ccm.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (171.3) Ber. C 49.12 H 5.26 N 8.19 Gef. C 48.96 H 5.24 N 8.51

<sup>10)</sup> F. KORTE und K. H. BÜCHEL, Chem. Ber. 92, 882 [1959].

*α-Methoxalyl-N-methyl-pyrrolidon-(2)*: Eine Mischung von 7.2 g *Natriumhydrid* (0.3 Mol), 20 g *N-Methyl-pyrrolidon-(2)* (0.20 Mol), 36 g *Oxalsäure-dimethylester* (0.3 Mol) und 500 ccm absol. Äther wird 24 Stdn. unter gelindem Erwärmen gerührt. Mit 100 ccm 3*n* HCl (0.33 Mol) wird der Ansatz unter Rühren bis zur Lösung der Niederschläge zerlegt. Die äther. Schicht wird abgetrennt und die wäbr. Phase zweimal mit je 100 ccm Äther extrahiert. Die Destillation des Ätherrückstandes ergibt als Hauptfraktion 1.0 g (2.7% d. Th.) eines bei 113°/0.2 Torr übergehenden gelben Öls. Daraus können durch Umkristallisation mit wenig Äther 0.5 g einer hellgelben Substanz gewonnen werden. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ligroin (60–90°) Schmp. 78–79°; Enolreaktion blau.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 285 m $\mu$  (4.06).

$C_8H_{11}NO_4$  (185.2) Ber. C 51.89 H 5.95 N 7.56 Gef. C 52.08 H 6.09 N 7.28

*α-Äthoxalyl-N-phenyl-pyrrolidon-(2) (Iib)*: In 150 ccm absol. Äther rührt man 9.0 g feingeschnittenes *Kalium* (0.23 Mol) mit 1.0 ccm absol. Äthanol 30 Min. und läßt der Mischung im Lauf einer Stde. 32 g *N-Phenyl-pyrrolidon-(2)* (0.20 Mol) und 90 g *Oxalsäure-diäthylester* (0.60 Mol) zutropfen. Dabei scheidet sich ein hellbrauner Niederschlag ab, der nach weiterem zweistdg. Rühren und nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank abgenutscht und mit Äther gewaschen wird. Dieser Niederschlag wird mit 200 ccm Wasser und 25 ccm 10*n* HCl (0.25 Mol) aufgeschlämmt, stark gerührt, abgenutscht und mit Äther gewaschen. Nach mehrtägigem Trocknen im Vakuumexsikkator bleiben 37 g *Iib* (71% d. Th.). Enolreaktion blaugrün. Schmp. 111°. Eine Analysenprobe wurde zweimal aus Ligroin (60–80°) umkristallisiert. Schmp. 111–112°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 207 (4.03), 301 m $\mu$  (4.25).

$C_{14}H_{15}NO_4$  (261.3) Ber. C 64.36 H 5.79 N 5.36 Gef. C 64.02 H 5.72 N 5.40

*α-Oxalyl-N-phenyl-pyrrolidon-(2) (IIIb)*

a) 5.0 g *Iib* werden mit 50 ccm 1*n* NaOH und 15 ccm Äthanol 14 Stdn. geschüttelt, vom Ungelösten abfiltriert, mit Salzsäure angesäuert und nach kurzem Stehenlassen die ausgeschiedenen farblosen Kristalle abgenutscht. Ausb. 3.6 g (81% d. Th.). Enolreaktion grünblau. Schmp. 226°.

b) 2.8 g *Iib* werden mit 50 ccm Eisessig 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und zweistdg. Aufbewahren im Kühlschrank werden die ausgeschiedenen Kristalle abgenutscht. Ausb. 2.0 g (80% d. Th.), Schmp. 226°. Eine zweimal aus Ligroin (60–80°) umkristallisierte Probe (Schmp. 229°) wurde mit 0.05*n* NaOH gegen Phenolphthalein titriert.

| Einwaage (mg) | Ber. | Gef. ccm 0.05 <i>n</i> NaOH |
|---------------|------|-----------------------------|
| 150           | 13.0 | 13.1                        |

*α-Äthoxalyl-N-phenyl-pyrrolidon-Kupferchelate*: Eine benzolische Lösung von *Iib* wird mit einer an *Kupferacetat* gesätt. wäbr. Lösung 10 Stdn. geschüttelt. Dabei bildet sich ein gelbgrüner Niederschlag, der abgenutscht und mit Benzol gewaschen wird. Schmp. 230°, Enolreaktion grünblau.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (3.46), 233 (3.24), 333 m $\mu$  (3.52).

Kupfertitration:  $C_{28}H_{28}N_2O_8Cu$  (584)

| Einwaage (mg) | Ber. | Gef. ccm 0.1 <i>n</i> Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
|---------------|------|---|
| 563           | 9.75 | 9.65  |

*α-Äthoxalyl-N-methyl-piperidon-(2) (Ya)*

a) 20 g *Kalium* (0.5 Mol) werden unter Toluol in linsengroße Stücke geschnitten und in einem Dreihalskolben (Rührer, Rückfluß und Tropftrichter) in 200 ccm absol. Äther unter tropfenweiser Zugabe von 3 ccm absol. Äthanol eine Stde. gerührt. Der milchig trüben Sus-

pension läßt man eine Mischung aus 57 g frisch dest. *N-Methyl-piperidon-(2)* (IV)<sup>11)</sup> (0.5 Mol), 80 g *Oxalsäure-diäthylester* (0.55 Mol) und 250 ccm absol. Äther im Lauf von 2 Stdn. zu tropfen. Nach 24stdg. Rühren wird das hellbraune Kaliumsalz abgesaugt und nach zweimaligem Waschen mit je 150 ccm absol. Äther schnell unter Rühren und Eiskühlung in eine Mischung von 100 g Eis, 250 ccm Wasser und 100 ccm konz. Salzsäure ätherfeucht (da sehr hygroskopisch) eingetragen. Sobald sich alles gelöst hat, wird die Flüssigkeitsmenge so lange mit Chloroform ausgeschüttelt, bis der Enoltest der wäßr. Phase negativ verläuft. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Der ölige, braune Rückstand wird i. Hochvak. über eine Vigreux-Kolonne fraktioniert, wobei eine Ölbadtemperatur von 185° nicht überschritten werden soll. Man erhält eine viskose, schwach gelbliche Flüssigkeit, die sich an der Luft bald verfärbt. Löslich in Chloroform, Äther, Methanol, Äthanol; unlöslich in Petroläther und Wasser. Sdp.<sub>0.01</sub> 105°. Ausb. 25 g (23% d. Th.). Enolreaktion mit FeCl<sub>3</sub> blauviolett.

b) *Kupferchelate von Va*: 5 g *Va* werden in einer Mischung von 25 ccm Äthanol und 50 ccm Äther gelöst und mit der äquiv. Menge *Kupferacetat* (2.2 g) in 50 ccm Äthanol versetzt. Aus der dunkelgrünen Lösung kristallisieren nach 12 Stdn. bei 0° grüne Nadelchen, die aus Äther/Äthanol (1:1) umkristallisiert werden. Enolreaktion violett. Schmp. 184--186°. Ausb. 3 g (52.5% d. Th.).

UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 208 (4.49), 285 m $\mu$  (4.59).

IR-Spektrum:  $\nu_{\text{NCH}_3}$  2880/cm,  $\nu_{\text{CO}}$  1730/cm,  $\nu_{\text{Doppelb.}}$  1585/cm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{Cu}$  (487.9) Ber. C 49.22 H 5.78 N 5.75 Cu 13.02  
Gef. C 48.76 H 5.89 N 5.84 Cu 13.20

c) *Va* durch saure Zersetzung des *Kupferchelates*: Aus 57 g IV, 80 g *Oxalsäure-diäthylester* und 20 g *Kalium* stellt man, wie unter a) beschrieben, durch Esterkondensation das hellbraune Kaliumsalz von *Va* her. Das Salz wird ätherfeucht in eine gesätt. wäßr. Lösung von 55 g *Kupferacetat* unter Eiskühlung und Rühren eingetragen. Nach etwa 10 Min. fällt das grüne *Kupferchelate* aus. Man läßt den Niederschlag einige Stdn. stehen, filtriert, wäscht mehrmals mit Äther und trocknet auf Filtrierpapier. Ausb. 96 g (76% d. Th.). Die Substanz ist mit der unter b) hergestellten identisch.

30 g *Kupferchelate* werden in 500 ccm Chloroform weitgehend gelöst, auf 0° gekühlt und mit 450 ccm eiskalter Schwefelsäure (350 ccm Wasser, 100 ccm konz. Schwefelsäure) so lange geschüttelt, bis die Farbe der organischen Phase von Grün nach Gelb umschlägt. Die saure Phase schüttelt man 10mal mit 200 ccm Chloroform aus, wäscht die vereinigten Chloroformauszüge mit 2-3 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Stickstoffstrom hinterbleibt ein gelbes Öl, das im Kühlschrank zu einer festen Kristallmasse erstarrt. Zur Reinigung löst man die Kristalle in wenig Äther und fällt mit Petroläther bei -30°: 18 g (69% d. Th.) weiße Nadelchen vom Schmp. 25°. Enolreaktion violett.

UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 282 m $\mu$  (3.98).

IR-Spektrum: NCH<sub>3</sub>-Bande bei 2910/cm,  $\nu_{\text{CO}}$  1725/cm,  $\nu_{\text{Doppelb.}}$  1615/cm.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (213.3) Ber. C 56.32 H 7.09 N 6.57

Gef. C 55.79 H 7.08 N 6.53 Mol.-Gew. 181.0 (ebullioskop. in Aceton)

*$\alpha$ -Hydroxymethylen-N-methyl-piperidon-(2)* (Vb): 10 g *Kalium* (0.25 Mol) werden unter Toluol in linsengroße Stücke geschnitten und in 150 ccm absol. Äther 1 Stde. gerührt. Der

<sup>11)</sup> Hergestellt nach E. A. PRILL und S. M. McELVAIN, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. II, S. 419, Verlag Chapman and Hall, Ltd., London 1959, und P. S. UGRYUMOV, *J. Gen. Chem. (USSR)* 14, 81 [1944]; C. A. 39, 9357 [1945].

milchig trüben Lösung läßt man vorsichtig eine Mischung von 28.5 g frisch dest. *IV* (0.25 Mol), 23 g (0.3 Mol) *Amelsensäure-äthylester* (über  $K_2CO_3$  getrocknet und über  $P_2O_5$  destilliert) zutropfen. Es fällt das braune Kaliumsalz von *Vb* aus. Man rührt über Nacht, saugt das Kaliumsalz ab, wäscht zweimal mit 100 ccm absol. Äther und trägt es in 250 ccm Eiswasser ein). Sobald sich alles gelöst hat, wird vorsichtig soviel konz. Salzsäure zugegeben, bis die Lösung pH 5–6 aufweist. Nach Sättigen mit Natriumchlorid wird so lange mit jeweils 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt, bis der Enoltest der wäbr. Phase negativ ausfällt. Die vereinigten Chloroformauszüge trocknet man über Magnesiumsulfat. Unter einem Stickstoffstrom wird i. Vak. auf dem Wasserbad das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält ein gelbes Öl, welches bei 0° nach kurzer Zeit durchkristallisiert. Aus Äther/Petroläther (2:1) kommen 8 g (23% d. Th.) *α-Hydroxymethylen-N-methyl-piperidon-(2)* (*Vb*) in weißen Nadeln, die bei 68–69° schmelzen. Enolreaktion dunkelblau.

UV-Absorption:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 240.7  $m\mu$  (4.05) (in  $CHCl_3$ );  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 242.7  $m\mu$  (4.04) (in  $CH_3OH$ ); rasche Abnahme der Extinktion infolge Bildung eines Halbacetales).

IR-Spektrum:  $\nu_{OH}$  ( $E_{Enol}$ ) 2960/cm,  $\nu_{CO}$  1680/cm,  $\nu_{Doppelb.}$  1585/cm.

$C_7H_{11}NO_2$  (141.2) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92

Gef. C 59.61 H 7.89 N 9.99 Mol.-Gew. 147.0 (ebullioskop. in Aceton)

*α-Acetyl-N-methyl-piperidon-(2)* (*Vc*): 39 g Kalium (1 g-Atom) werden unter Toluol pulverisiert, das Toluol abgegossen und das Kalium in 300 ccm absol. Äther und 1 ccm absol. Äthanol suspendiert. Hierzu läßt man bei Raumtemperatur eine Mischung von 113 g (1 Mol) *IV* und 264 g (3 Mol) *Essigsäure-äthylester* so schnell zutropfen, daß der Äther schwach siedet. Anschließend wird noch 24 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Man zersetzt unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure bis pH 3–4, trennt die Ätherschicht ab und extrahiert die mit Natriumchlorid gesätt. wäbr. Phase erschöpfend mit Äther. Nach dem Trocknen der vereinigten Ätherauszüge wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über eine 40-cm-Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Man erhält einen großen Vorlauf von Acetessigester beim  $Sdp_{0.01}$  30–40°. Die Fraktion 40–70° wird nochmals rektifiziert und liefert 7.9 g (5% d. Th.) *Vc*. Hellgelbes Öl vom  $Sdp_{0.01}$  50–52°. Enolreaktion mit  $FeCl_3$  blau.

UV-Spektrum:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 260  $m\mu$  (3.62).

$C_8H_{13}NO_2$  (155.2) Ber. C 61.91 H 8.44 N 9.03 Gef. C 61.68 H 8.40 N 9.25

*α-Carbäthoxy-N-methyl-piperidon-(2)* (*VI*): Bei der Destillation von *Va* fällt ein Vorlauf an, aus dem nach mehrfachem Rektifizieren ein farbloses Öl vom  $Sdp_{0.1}$  90–95° gewonnen wird. Die gleiche Substanz erhält man bei der Umlagerung von *Va* (eingesetzt als öliges Rohprodukt) zu *VII* als Nebenprodukt im Nachlauf von *VII*. Ausb. 10–12% d. Th. Die Substanz wurde als *α-Carbäthoxy-N-methyl-piperidon-(2)* (*VI*) erkannt<sup>12</sup>. *VI* bildet sich durch thermische Decarbonylierung von *Va*.

UV-Absorption:  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) 210  $m\mu$  (3.80).

IR-Spektrum:  $\nu_{C=O}$  (Ester) 1730/cm,  $\nu_{C=O}$  (Lactam) 1640/cm.

$C_9H_{15}NO_3$  (185.2) Ber. C 58.36 H 8.16 N 7.56 O 25.92

Gef. C 58.45 H 8.89 N 7.41 O 25.43

Mol.-Gew. 204 (kryoskop. in Benzol)

#### Solvolyse von *N*-Alkyl-lactamen

*Methanolyse von N-Methyl-pyrrolidon-(2)* (*Ia*): 74.3 mg (0.75 mMol) *Ia* werden in 50 ccm 2% Schwefelsäure enthaltendem absol. Methanol gelöst (0.015 *n* Lösung) und unter Rückfluß

<sup>12</sup> *VI* wurde inzwischen auf unabhängigem Wege aus  $\alpha$ -Cyan-*N*-methyl-piperidon-(2) durch Hydrolyse und anschließende Veresterung hergestellt. Die Produkte sind identisch. Vgl. H. WAMHOFF, Diplomarb. Univ. Bonn 1961.

erhitzt. Dieser Lösung werden in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen, nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur 0.5 ccm abpipettiert und mit methanol. Schwefelsäure gleicher Konzentration wie oben auf 10 ccm verdünnt. Von diesen Proben wird die optische Dichte  $D = \log I_0/I$  bei der Wellenlänge des Lactammaximums (206  $m\mu$ ) gemessen. Die trotz Verwendung eines Dimroth-Kühlers beim Erhitzen unter Rückfluß auftretenden Verdampfungsverluste werden durch Gewichtskontrolle des Reaktionskolbens vor der Probeentnahme ermittelt, in Prozente umgerechnet (% Verl.) und die gemessenen  $D$ -Werte danach korrigiert ( $D_{\text{kor.}}$ ). Der Alkoholysengrad (% A) ergibt sich nach  $(D_0 - D_{\text{kor.}})100/D_0$ .

| $t$ (Stdn.) | $D$  | % Verl. | $D_{\text{kor.}}$ | % A  |
|-------------|------|---------|-------------------|------|
| 0           | 0.47 | 0       | 0.47              | 0    |
| 60          | 0.42 | 4.4     | 0.40              | 15   |
| 108         | 0.37 | 7.0     | 0.345             | 26.5 |

*Berechnung der Gleichgewichtskonstanten*<sup>13)</sup>: Ausgangsmenge an Lactam 0.75 mMol, davon umgesetzt 26.5 %, entspr. 0.20 mMol; nicht umgesetzt somit 0.55 mMol. Methanol 49 ccm = 40 g, entspr. 1250 mMol.  $K = 0.202/0.55 \cdot 1250 = 5.7 \cdot 10^{-5}$ .

*Methanolyse von N-Phenyl-pyrrolidon-(2) (Ib)*: Versuchsbedingungen und Ausführung der Messung wie oben.

|     |    |    |    |
|-----|----|----|----|
| $t$ | 10 | 20 | 50 |
| % A | 9  | 22 | 52 |

Gleichgewichtskonstante:  $K = 2.0 \cdot 10^{-6}$

*Methanolyse von N-Methyl-piperidon-(2) (IV)*: Versuchsbedingungen und Ausführung der Messung wie oben.

|     |   |    |    |    |
|-----|---|----|----|----|
| $t$ | 2 | 12 | 50 | 60 |
| % A | 5 | 14 | 42 | 48 |

*Papierchromatographie*: Die bei der Alkohololyse von *N*-Methyl-piperidon und *N*-Methyl-pyrrolidon entstehenden Substanzen werden in alkoholischer Lösung mehrfach aufgetragen (Papier Schleicher & Schüll 2043 b) und absteigend chromatographiert (System *n*-Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:1) und Isopropylalkohol/Eisessig/Wasser (4:1:1)). Zum spezifischen Nachweis der  $\text{CH}_3\text{NH}$ -Gruppe der Aminosäureester werden die lufttrockenen Chromatogramme mit 5-proz. Ninhydrinlösung in *n*-Butanol entwickelt (taubenblaue Flecke). Die Lactame werden durch das Auftreten von braunen Flecken nach viertelstdg. Behandeln der lufttrockenen Chromatogramme mit Joddampf nachgewiesen. Bei dieser Methode wird auch der Aminosäureester angefärbt.

*Hydrolyse von N-Methyl-piperidon-(2) (IV)*

a) In 1 *n* HCl: 3.2 g IV werden in 32 ccm 1 *n* HCl gelöst. 1 ccm dieser Lösung titriert man sofort mit  $n/10$  NaOH gegen Methylrot. Der Verbrauch beträgt  $V_0 = 11.7$  ccm. Sodann erhitzt man die Hauptmenge zum Sieden. In bestimmten Zeitabständen wird 1 ccm abpipettiert und mit 11.7 ccm  $n/10$  NaOH neutralisiert. Man fügt 3.5 ccm einer ca. 40-proz. Formalin-Lösung zu, die vorher mit  $n/10$  NaOH gegen Phenolphthalein auf schwach rosa titriert war. Nun wird mit  $n/10$  NaOH abermals bis zur schwachen Rosafärbung titriert. Der Prozentsatz an geöffnetem Lactam errechnet sich bei der gewählten Konzentration nach der Formel:

$$\% = V \cdot 1/10 M$$

$V$  = Verbrauch an  $n/10$  NaOH  $M$  = Mol.-Gewicht des Lactams

<sup>13)</sup> L. MAYER und A. BONZ, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 24 [1889].

Es ergibt sich folgende Tabelle:

|               |   |       |       |      |      |      |      |     |
|---------------|---|-------|-------|------|------|------|------|-----|
| Zeit in Stdn. | 0 | 0.75  | 1     | 2.25 | 10   | 12   | 16   | 22  |
| V             | 0 | 1.1   | 1.24  | 1.84 | 4.23 | 4.76 | 5.84 | 7.5 |
| %             | 0 | 12.46 | 14.01 | 20.9 | 47.8 | 54.0 | 66.1 | 85  |

b) In 2n HCl: 4.2 g IV in 42 ccm 2n HCl. Es werden jeweils 0.5 ccm des Reaktionsgemisches vorgelegt und mit 9.1 ccm  $n/_{10}$  NaOH neutralisiert.

|               |   |      |      |      |      |     |
|---------------|---|------|------|------|------|-----|
| Zeit in Stdn. | 0 | 1    | 2.5  | 3    | 3.75 | 12  |
| V · 2         | 0 | 2.84 | 4.0  | 4.7  | 4.88 | 6.8 |
| %             | 0 | 32.2 | 45.3 | 53.2 | 55.4 | 77  |

Hydrolyse von *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) (Ia) in 1n HCl: 3.8 g Ia in 38 ccm 1n HCl. Es wird jeweils 1 ccm des Reaktionsgemisches vorgelegt und mit 9.5 ccm  $n/_{10}$  NaOH neutralisiert.

|               |   |      |      |      |      |      |      |
|---------------|---|------|------|------|------|------|------|
| Zeit in Stdn. | 0 | 2    | 4.25 | 5.25 | 12   | 20   | 28   |
| V             | 0 | 0.54 | 1.16 | 1.28 | 2.82 | 4.65 | 5.69 |
| %             | 0 | 5.35 | 11.5 | 12.7 | 28.0 | 46.1 | 56.4 |

2-Carbäthoxy-*N*-methyl- $\Delta^2$ -tetrahydropyridin (VII): 18 g Va werden in 150 ccm 14% HCl enthaltendem Äthanol 24 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsprodukt rührt man unter Eiskühlung in 500 ccm gesätt. wäßr. Kaliumcarbonatlösung und schüttelt sehr schnell mit Chloroform aus. Die Aufarbeitung muß möglichst rasch erfolgen, da das Umlagerungsprodukt sauerstoffempfindlich ist. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die weiteren Operationen erfolgen unter reinem Stickstoff. Man destilliert das Chloroform bei 50° i. Vak. auf dem Wasserbad ab und fraktioniert den rotbraunen Rückstand (9 g entspr. 60% d. Th.) über eine Vigreux-Kolonne i. Hochvak. (Ölbadtemperatur 95—105°). Beim Sdp.<sub>0,2</sub> 48—50° erhält man 7 g (50% d. Th.) farbloses esterartig riechendes Öl. Der Rest des Rohöls verharzt zu einer braunen zähflüssigen Masse, die sich nicht destillieren läßt.

UV-Absorption:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 273 (3.63), 210 m $\mu$  (3.92).

IR-Spektrum:  $\nu_{\text{CO}}$  1720/cm,  $\nu_{\text{CC}}$ (Doppelb.) 1620/cm.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (169.2) Ber. C 63.88 H 8.96 N 8.28

Gef. C 63.86 H 9.10 N 8.13 Mol.-Gew. 183 (kryoskop. in Benzol)

*N*-Methyl-pipecolinsäure-äthylester (VIII): 10 g VII werden, in 100 ccm Äthanol gelöst, nach Zusatz von 3 g wasserfreiem Raney-Nickel auf der Schüttelmaschine bei Raumtemperatur hydriert. Dabei werden 1.3 l Wasserstoff aufgenommen. Nach Abzentrifugieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Man erhält 9.8 g (96% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp.<sub>9</sub> 86°.

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (171.2) Ber. C 63.13 H 10.00 N 8.18

Gef. C 62.91 H 10.21 N 8.41 Mol.-Gew. 158 (kryoskop. in Benzol)

Das Produkt erwies sich im IR-Spektrum, Sdp. und im Schmp. der Derivate als identisch mit *N*-Methyl-pipecolinsäureester (VIII)<sup>14, 15</sup>. Misch-Schmp. der Jodmethylate 129° und der Golddoppelsalze 88°<sup>14, 15</sup>.

*N*-Methyl-pipecolinsäure-hydrazid: Durch Erhitzen von VIII mit äthanol. Hydrazin-hydrat-Lösung. Farblose Kristalle vom Schmp. 86.5° (aus Äther).

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (157.2) Ber. C 53.48 H 9.62 N 26.73

Gef. C 53.73 H 9.64 N 26.55 Mol.-Gew. 176 (kryoskop. in Benzol)

<sup>14</sup> K. HESS und F. LEIBBRANDT, Ber. dtsh. chem. Ges. 50, 389 [1917]; K. HESS, ebenda 52, 995 [1919].

<sup>15</sup> R. WILLSTÄTTER, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 391 [1896].

*N-Tosyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (IXa)*: 50 g (0.5 Mol) *Ia* werden in einer Lösung von 60 g Natriumhydroxyd in 300 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der auf 0° gekühlte Lösung werden unter starkem Rühren und bei Außenkühlung durch Eis 150 g *Tosylchlorid* (0.75 Mol) portionsweise zugesetzt. Nach Zugabe von 200 ccm Äther wird die Mischung unter fortdauernder Eiskühlung 12 Stdn. gerührt. Hierauf wird der Äther im Wasserbad abdestilliert und der Rückstand zur Verseifung des überschüss. Tosylchlorids weitere 20 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man die Mischung mit 300 ccm 5 *n* HCl (1.5 Mol) an; dabei fällt die tosylierte Säure aus. Nach dreistdg. Stehenlassen im Kühlschrank werden die Kristalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet: 133 g (98% d. Th.). Zur weiteren Reinigung werden etwa 5 g des Rohproduktes aus dest. Wasser umkristallisiert und im Vakuumexsikkator über Blaugel getrocknet. Schmp. 98°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (3.76), 230  $m\mu$  (4.16).

Titration der Carboxylgruppe: Die unten angegebenen Einwaagen werden in etwa 30 ccm Methanol gelöst und mit 1.0 *n* NaOH gegen Phenolphthalein titriert.

| Einwaage mg | Ber. | Gef. ccm 1.0 <i>n</i> NaOH |
|-------------|------|----------------------------|
| 1000        | 3.7  | 3.6                        |
| 2000        | 7.4  | 7.1                        |

$C_{12}H_{17}NO_4S$  (271.3) Ber. C 53.14 H 6.27 N 5.13 S 11.81  
Gef. C 52.86 H 6.58 N 5.12 S 11.54

*N-Tosyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-äthylester (Xa)*: 90 g rohe, aber gut getrocknete Säure *IXa* werden in 240 ccm absol. Äthanol, das 40 g trockenen Chlorwasserstoff enthält, gelöst. Nach 45stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 25-proz. Kaliumcarbonatlösung bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, viermal mit je 150 ccm Benzol extrahiert und die vereinigten Benzolschichten mit Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wird im Wasserbad bei 20 Torr entfernt und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Sdp.<sub>0.2</sub> 198–203°. Ausb. 75 g (85% d. Th.). Zur Herstellung einer Analysenprobe wird der rohe Ester nochmals fraktioniert. Sdp.<sub>0.03</sub> 170°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 207 (3.76), 230  $m\mu$  (4.18).

$C_{14}H_{21}NO_4S$  (299.4) Ber. C 56.14 H 7.02 S 10.70 Gef. C 55.55 H 7.09 S 10.68

*Verseifung des Esters*: Etwa 1 g *Xa* wird mit 15 ccm 1 *n* NaOH 15 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure scheiden sich Kristalle aus, die abgenutscht und mit Wasser gewaschen werden. Der Misch-Schmp. (98°) mit *IXa* ist ohne Depression.

*$\alpha$ -Äthoxalyl-N-tosyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-äthylester (XIa) (Kupferchelate)*: In 200 ccm absol. Äther läßt man zu 12 g feingeschnittenem Kalium (0.3 g-Atom) 2.0 ccm absol. Äthanol tropfen und rührt 40 Min. Unter anhaltendem Rühren läßt man sodann eine Mischung von 60 g *Xa* (0.2 Mol) und 60 g Oxalsäure-diäthylester (0.4 Mol) im Verlauf von 2 Stdn. zutropfen. Dabei verschwindet der Niederschlag von Kaliumäthylat, und die Reaktionsmischung färbt sich orange. Nach weiterem 15stdg. Rühren bei Raumtemperatur werden 150 g Eis zugegeben und die äther. Schicht abgetrennt. Die alkalische wäbr. Schicht wird einmal mit 200 ccm Äther nachextrahiert und nach Zugabe von 50 g Eis mit 30 ccm 10 *n* HCl (0.3 Mol) angesäuert. Diese saure Lösung wird 3 mal mit je 150 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherschichten werden einmal mit 100 ccm Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bleiben 78 g eines gelb gefärbten hochviskosen Rückstandes. Enolreaktion rot. UV-Spektrum: Maxima bei 206, 230, 260 und 280  $m\mu$ . Dieser Rückstand wird in 300 ccm Benzol gelöst, 10 g Kupferacetat und 100 ccm Wasser zugegeben und 30 Min. so gerührt, daß eine gute Durchmischung der Schichten eintritt. Die nun dunkelgrün gefärbte

Benzolschicht wird abgetrennt und in 300 ccm Ligroin (60–80°) infiltriert. Nach Aufbewahren im Kühlschrank über Nacht scheiden sich hellgrüne Kristalle aus, die abgenutscht und mit Ligroin gewaschen werden. Man erhält 12 g (17% d. Th., bez. auf Xa). Die rohe Verbindung wird nochmals in 100 ccm Benzol gelöst, filtriert und mit 100 ccm Ligroin versetzt. Über Nacht scheiden sich im Kühlschrank 9 g einer gut kristallisierten Substanz aus. Schmp. 148–149°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 206 (4.14), 230 (4.14), 282 m $\mu$  (3.95).

| Kupfertitration: | Einwaage in g | Ber.  | Gef. ccm 0.1 n Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
|------------------|---------------|-------|--|
|                  | 1.111         | 13.34 | 13.10  |
|                  | 1.067         | 12.81 | 12.60  |

C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>S<sub>2</sub>Cu (832.6) Ber. N 3.36 Gef. N 3.33

*$\alpha$ -Hydroxymethylen-N-tosyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-äthylester (XIb) (Kupferchelate)*: In 100 ccm absol. Äther werden 3.0 g feingeschnittenes Kalium und 3.5 ccm absol. Äthanol 4 Stdn. in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen läßt man innerhalb einer Stde. eine Mischung von 20 g Xa (0.066 Mol) und 25 g Ameisensäure-äthylester (0.34 Mol) zutropfen, zu der braun gefärbten Lösung sodann nach weiterem 2stdg. Rühren 100 ccm Eiswasser. Die alkalische, wäbr. Schicht wird abgetrennt und 2 mal mit je 200 ccm Äther nachgewaschen und nach dem Ansäuern mit 10 ccm 10 n HCl mehrfach mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherschichten der sauren Extraktion werden mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. Vak. entfernt. Als Rückstand bleiben 5 g eines orange gefärbten hochviskosen Öls. Enolreaktion violett. Versuche, dieses Öl zu kristallisieren, waren erfolglos; bei der Hochvakuumdestillation konnten nur Destillate ohne Enolreaktion erhalten werden. Gleiche Mengen dieses Rohöls und Kupferacetat werden in Äther bzw. in Wasser gelöst und die vereinigten Lösungen bei Raumtemperatur 1 Stde. so gerührt, daß eine gute Durchmischung eintritt. Dabei bildet sich ein blaßgrüner Feststoff, der abgenutscht wird. Das Rohprodukt wird in Methanol gelöst und mit der gleichen Menge Wasser gefällt, abgenutscht und 3 mal mit Äther gewaschen. Schmp. 98–100°. Enolreaktion violett.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 207 (4.15), 229 (4.15), 279 m $\mu$  (3.85).

| Kupfertitration: | Einwaage in mg | Ber. | Gef. ccm 0.1 n Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
|------------------|----------------|------|--|
|                  | 868            | 11.8 | 12.0   |

Zur Analyse wurde mehrfach aus Benzol umkristallisiert.

C<sub>30</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub>Cu · H<sub>2</sub>O (737.3) Ber. C 48.9 H 5.98 N 3.81 S 8.73  
Gef. C 48.71 H 5.98 N 3.62 S 8.72

*N-Benzoyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure (IXb)*: 100 g Ia (1 Mol) werden in einer Lösung von 130 g Natriumhydroxyd (3.25 Mol) in 600 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der auf 0° gekühlten Lösung läßt man 175 ccm Benzoylchlorid (1.5 Mol) unter starkem Rühren und bei Außenkühlung mit Eis innerhalb von 2 Stdn. zutropfen und rührt weitere 12 Stdn. bei 0°. Der weitergekühlten Lösung läßt man 700 ccm 5 n HCl (3.5 Mol) innerhalb von 2 Stdn. zutropfen; dabei scheidet sich die benzoilierte Säure als farbloser Niederschlag aus, der nach 2stdg. Aufbewahren im Kühlschrank abgenutscht wird. Der mehrmals mit Wasser gewaschene Niederschlag wird zur Entfernung der Benzoesäure in einem Becherglas 3 mal mit je 200 ccm Äther aufgeschlämmt, kräftig gerührt und jedesmal abgenutscht und abgepreßt. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator bleiben 188 g (82% d. Th.). Schmp. 78°. Die rohe Säure wird aus Ligroin (60–80°) umkristallisiert, wobei sich der Schmp. nicht ändert.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 208  $m\mu$  (4.03).

Löslichkeit: 2.3 g/100 ccm Benzol; 1.4 g/ccm Äther.

Titration der Carboxylgruppe:

| Einwaage mg | Ber. | Gef. ccm 0.1 <i>n</i> NaOH |
|-------------|------|----------------------------|
| 375         | 17.0 | 16.9                       |

$C_{12}H_{15}NO_3$  (221.3) Ber. C 65.14 H 6.83 N 6.33 Gef. C 65.55 H 6.98 N 6.24

*N-Benzoyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-äthylester (Xb)*: 170 g *IXb* (0.78 Mol) werden in 140 ccm absol. Äthanol und 10 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Nach 90stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird die Lösung in eine Mischung von 60 g Natriumhydrogencarbonat, 100 ccm Wasser, 100 g Eis und 250 ccm Chloroform eingerührt, vom ausgeschiedenen Natriumsulfat abgenutscht und die organische Schicht abgetrennt. Die wäbr. Schicht wird 2mal mit Chloroform nachextrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren bleibt ein Rückstand (168 g), der i. Hochvak. destilliert wird. Sdp.<sub>0.2</sub> 148–150°. Ausb. 145 g (75% d. Th.).

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 209  $m\mu$  (4.07).

$C_{14}H_{19}NO_3$  (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62 Gef. C 67.22 H 7.97 N 5.51

*N-Benzoyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-methylester (Xc)*: Der stark gerührten Lösung von 188 g *IXb* (0.825 Mol) in einer Mischung von 300 ccm Methanol und 50 ccm Wasser werden 70 g Kaliumcarbonat in kleinen Portionen zugesetzt, bis die Lösung alkalisch reagiert. Das Lösungsmittel wird i. Vak. vollständig entfernt. Man rührt den Rückstand mit 600 ccm absol. Aceton so lange, bis der am Boden haftende Niederschlag vollständig aufgewirbelt ist. Unter fortgesetztem Rühren läßt man bei Raumtemperatur 90 ccm *Dimethylsulfat* zutropfen und erhitzt die weiterhin stark gerührte Mischung 15 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird das Kaliumsalz der Methylschwefelsäure abgenutscht. Man nimmt den Rückstand mit 400 ccm Chloroform auf, wäscht dreimal mit gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.<sub>12</sub> 208–211°. Ausb. 135 g (70% d. Th.).

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 208  $m\mu$  (4.02).

$C_{13}H_{17}NO_3$  (235.3) Ber. C 66.36 H 7.28 N 5.95 Gef. C 66.01 H 7.16 N 5.75

*$\alpha$ -Methoxalyl-N-benzoyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-methylester (XIc) (Kupferchelate)*: Der Suspension von 18 g pulverisiertem *Kalium* (0.435 g-Atom) in 200 ccm absol. Äther läßt man unter Rühren 16 ccm absol. Methanol zutropfen und rührt 4 Stdn. Unter starkem Rühren läßt man anschließend eine Lösung von 76 g *Oxalsäure-dimethylester* (0.64 Mol) und 92 g *Xc* (0.39 Mol) in 500 ccm absol. Äther zutropfen. Nach weiterem 1stdg. Rühren hat sich der orange gefärbte Niederschlag als zähflüssige, nicht mehr rührbare viskose Masse am Boden abgesetzt. Der Äther wird abgegossen und durch 500 ccm frischen Äther ersetzt. Unter kräftigem Rühren läßt man 100 ccm eiskalte 5*n* HCl schnell zutropfen und rührt so lange, bis sich der Niederschlag gelöst hat. Man trennt die äther. Schicht ab, wäscht mit 70 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben 74 g eines orange gefärbten zähflüssigen Öls. Enolreaktion rot. Im UV-Spektrum tritt neben einem starken Maximum bei 209  $m\mu$  ein schwächeres bei 280  $m\mu$  auf. Bei Versuchen, das Rohöl i. Hochvak. zu destillieren, konnten nur Destillate ohne Enolreaktion erhalten werden. 74 g Rohöl werden mit 30 g *Kupferacetat* in 300 ccm Methanol stark gerührt, abfiltriert und mit etwa 700 ccm Wasser versetzt. Nach 15stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird der ausgefallene hellgrüne Niederschlag abgenutscht, 3 mal mit je 50 ccm Äther gewaschen und im Vakuumexsikkator über *Blaugel* getrocknet. Schmp. 217°, 18 g (13% d. Th., bez. auf

Xc). Das Rohprodukt wird aus Methanol/Wasser (2:1) und anschließend aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 221°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 209 (4.18), 282 m $\mu$  (3.97).

Jodometrische Bestimmung des Kupfergehaltes:

| Einwaage mg | Ber. | Gef. ccm 0.1 n Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
|-------------|------|--|
| 777         | 11.0 | 11.0   |

C<sub>32</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Cu (704.3) Ber. C 54.54 H 5.16 N 3.98 Gef. C 54.88 H 5.21 N 3.98

*$\alpha$ -Äthoxalyl-N-benzoyl-N-methyl- $\gamma$ -aminobuttersäure-äthylester (XId) (Kupferchelate):* In 200 ccm absol. Äther rührt man 9 g feingeschnittenes Kalium (0.23 g-Atom) und 1 ccm absol. Äthanol 30 Min. bei Raumtemperatur und läßt der Mischung 50 g Xb (0.2 Mol) und 145 g Oxalsäure-diäthylester (1.0 Mol) innerhalb einer Stde. zutropfen. Nach weiterem 2stdg. Rühren wird das Kalium vollständig gelöst. Unter starkem Rühren werden 200 g Eis zugegeben, die wäßr. Schicht abgetrennt, mit 23 ccm 10 n HCl angesäuert und mehrfach mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherschichten werden mit 50 ccm Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers bleiben 75 g eines orange gefärbten hochviskosen Öls. Enolreaktion rot.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  ( $\alpha$ ) 208 (38), 276 m $\mu$  (17.5).

75 g Rohöl werden in 300 ccm Äther gelöst und mit 20 g Kupferacetat und 10 Tropfen 25-proz. wäßr. Ammoniaklösung 30 Stdn. geschüttelt. Nach 3 tägigem Aufbewahren im Kühlschrank wird der entstandene blaßgrüne Niederschlag abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausb. 45 g (59% d. Th., bez. auf Xb). Schmp. 171–172°. Das Rohprodukt wird im Soxhlet-Extraktionsapparat aus Äther umkristallisiert. Schmp. 173–174°.

UV-Spektrum:  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) 209 (4.23), 284 m $\mu$  (4.01).

| Kupfertitration: | Einwaage mg | Ber. | Gef. ccm 0.1 n Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> |
|------------------|-------------|------|--|
|                  | 1268        | 16.6 | 16.6   |

C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>Cu (760.3) Ber. N 3.59 Gef. N 3.68