

FRIEDHELM KORTE und HANS-JÜRGEN SCHULZE-STEINEN

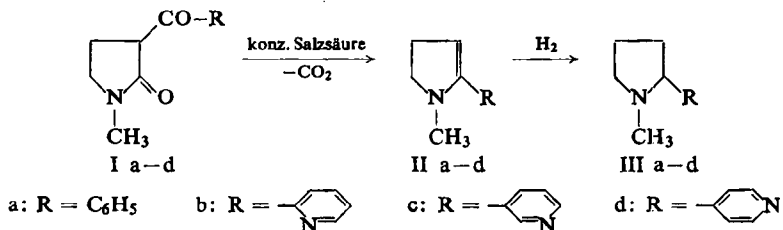
Acyl-lacton-Umlagerung, XXII¹⁾Umlagerung von α -Aroyl-pyrrolidonen in konz. Salzsäure zu Pyrrolinderivaten

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 20. März 1962)

Durch Erhitzen von α -Aroyl-*N*-methyl-pyrrolidonen-(2) in konz. Salzsäure unter Rückfluß oder im Bombenrohr bilden sich *N*-Methyl-2-aryl- Δ^2 -pyrroline, die zu den entsprechenden Pyrrolidinen hydriert werden. *d,l*-Nicotin und dessen Isomere werden nach diesem Reaktionsschema dargestellt. Aus α -Aroyl-*N*-acyl-pyrrolidonen-(2) erhält man 2-Aryl- Δ^1 -pyrroline.

Die Kondensation von *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) mit den Äthylestern der Benzoesäure, Picolinsäure, Nicotinsäure und Isonicotinsäure bei Verwendung von pulverisiertem Kalium als Kondensationsmittel in absol. Benzol führt in 40–50-proz. Ausbeute zu den α -Aroyl-pyrrolidonen Ia–d. Diese geben mit FeCl₃ in Methanol eine typische blaugrüne Enolreaktion. Ia ist ein farbloses Öl, Ib–d sind kristallin.



Beim Erhitzen von Ia–d mit der 3–5fachen Menge konz. Salzsäure im Bombenrohr auf 130–140° oder beim Erhitzen in konz. Salzsäure unter Rückfluß werden durch Umlagerung unter Decarboxylierung die Δ^2 -Pyrroline IIa–d gebildet, die mittels KOH freigesetzt und durch Extraktion mit Chloroform oder Methylenchlorid in 55–60-proz. Ausbeute isoliert werden können.

Zur Deutung des Reaktionsverlaufes nehmen wir eine hydrolytische Öffnung des Lactamringes, Decarboxylierung und Enaminbildung an. Die Umlagerungsprodukte IIa–d sind farblose Öle mit starkem aminartigem Geruch; sie sind hygroskopisch, verfärben sich wie alle Δ^2 -Pyrroline schnell an der Luft und polymerisieren nach längerem Stehenlassen.

IIa ist identisch mit *N*-Methyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrrolin, das L. C. CRAIG²⁾ aus *N*-Methylpyrrolidon-(2) und Phenylmagnesiumbromid erhielt. *N*-Methyl-2-[pyridyl-(3)]- Δ^2 -pyrrolin

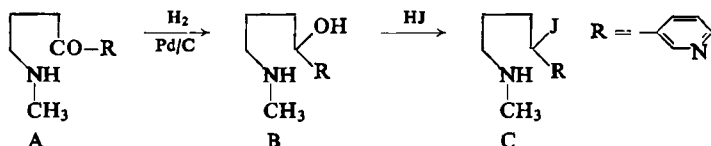
¹⁾ XXI. Mittell.: K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Chem. Ber. 95, 2438 [1962], vorstehend.

²⁾ J. Amer. chem. Soc. 55, 295 [1933].

(IIc) ist schon von E. SPÄTH³⁾ beschrieben worden. B. WITKOP⁴⁾ wies darauf hin, daß man dieses Produkt nicht länger als *N*-Methyl-myosmin bezeichnen sollte, da das Myosmin im Gegensatz zu obiger Verbindung ein Δ^1 -Pyrrolin darstellt. Ebenso ist die Bezeichnung Dihyronicotyrim für IIc irreführend, da nach J. P. WIBAUT^{5,6)} der Pyrrolkern des Nicotyrim (*N*-Methyl-2-[pyridyl-(3)]-pyrrol) bei der Reduktion mit naszierendem Wasserstoff unter 1.4-Addition in das entsprechende Δ^3 -Pyrrolin übergeht und nicht in das Δ^2 -Pyrrolin IIc. Die Bezeichnung Dihyronicotyrim sollte jenem Δ^3 -Pyrrolin vorbehalten bleiben.

Die Δ^2 -Pyrrolone IIa–d werden in konz. Salzsäure oder Eisessig unter Verwendung eines Palladium-Katalysators unter Aufnahme von 1 Mol. H₂ zu den Pyrrolidinen IIIa–d hydriert. *N*-Methyl-2-[pyridyl-(3)]-pyrrolidin (IIIc) ist identisch mit *d,l*-Nicotin (3,2'- oder β -Nicotin)⁷⁾; IIIb und IIId sind dessen Isomere: 2,2'- oder α -Nicotin⁸⁾ und 4,2'- oder γ -Nicotin⁹⁾.

Von E. SPÄTH und H. BRETSCHNEIDER^{10, 11)} stammt eine Nicotinsynthese, in der das oben beschriebene Reaktionsprinzip schon enthalten ist.



Durch Decarboxylierung von Ic wurde ein Produkt erhalten und als Aminoketon A formuliert, aber nur durch die Pt- und N-Bestimmung des Hexachloroplatinates charakterisiert. Durch katalytische Hydrierung sollte der Aminoalkohol B gebildet werden, von dem nur der Pt-Wert des Hexachloroplatinates angegeben ist. Mit HJ im Bombenrohr sollte C entstehen und dieses mit KOH zum Nicotin (IIIc) cyclisiert werden.

Das angebliche Aminoketon A ist jedoch mit unserer Base IIc identisch. Die anschließende Hydrierung liefert nicht B, sondern direkt Nicotin (IIIc). Die Behandlung mit HJ und die Cyclisierung mit NaOH waren somit überflüssige Operationen. In einer späteren Arbeit haben das E. SPÄTH und Mitarbb.³⁾ auch selbst erkannt und die Umlagerung von Ic im wesentlichen richtig formuliert, allerdings unter Beibehaltung der Aminoketon-Stufe A.

Wählt man als Ausgangslactam anstelle von *N*-Alkyl-pyrrolidon-(2) ein *N*-Acyl-pyrrolidon-(2), so erhält man nach Kondensation und Umlagerung Δ^1 -Pyrrolin-derivate.

³⁾ E. SPÄTH, J. P. WIBAUT und F. KESZTLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 100 [1938].

⁴⁾ J. Amer. chem. Soc. 76, 5597 [1954].

⁵⁾ J. P. WIBAUT und J. TH. HACKMANN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 51, 1157 [1932].

⁶⁾ J. P. WIBAUT und H. C. BEYERMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 977 [1951].

⁷⁾ Bezeichnung nach J. P. WIBAUT und J. OVERHOFF, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 47, 935 [1928]. Die erste Ziffer gibt die Substitution am Pyridinring, die zweite gestrichene Ziffer die Substitution am Pyrrolidinring an.

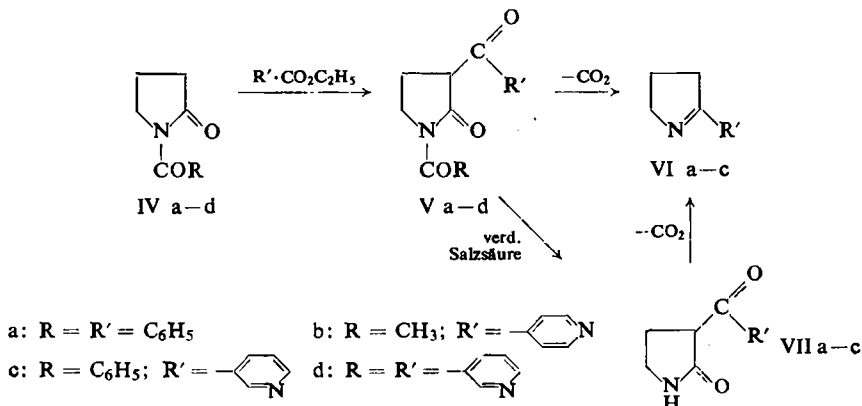
⁸⁾ J. P. WIBAUT und A. G. OOSTERHUIS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 52, 941 [1933], synthetisierten das 2,2'-Nicotin (IIIb) durch Hydrierung von 2,2'-Nicotyrim. IIIb färbt sich rasch dunkel und scheint weniger stabil zu sein als Nicotin (IIIc).

⁹⁾ S. SUGASAWA, T. TATSUNO und T. KAMIYA, Pharmac. Bull. Japan 2, 37 [1954]; C. A. 50, 333c [1956], versuchten die Synthese des 4,2'-Nicotins (III d) auf dem Wege der beschriebenen Umlagerung ohne Erfolg und arbeiteten daher eine andere 5 stufige Synthese aus. Das von uns mit Hilfe der Acyl-lactam-Umlagerung erhaltene 4,2'-Nicotin entspricht hinsichtlich Sdp. und Schmp. des Dipikrates ihren Angaben. Die Gesamtausbeute unserer Reaktionsfolge beträgt 21%, bez. auf Isonicotinsäure-äthylester, gegenüber 10% der oben genannten Autoren.

¹⁰⁾ E. SPÄTH und H. BRETSCHNEIDER, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 327 [1928].

¹¹⁾ H. BRETSCHNEIDER, Dissertat., Univ. Wien 1928.

Die Kondensation^{12, 13)} der *N*-Acyl-pyrrolidone IVa–d mit den Äthylestern der Benzoesäure, Nicotinsäure und Isonicotinsäure führt zu nicht kristallisierbaren Rohprodukten von Va–d, die mit FeCl₃ in Methanol/Wasser eine blaue Enolreaktion geben. Va–d können mit verd. Salzsäure partiell zu den α -Aroyl-pyrrolidonen VIIa–c hydrolysiert werden. Diese zeigen im IR-Spektrum eine typische NH-Bande sowie zwei getrennte Carbonylfrequenzen für $\nu_{C=O}$ Lactam und $\nu_{C=O}$ Aroyl.



Schon durch 1–3stdg. Erhitzen in konz. Salzsäure erreicht man die Umlagerung von VIIa–c unter Decarboxylierung zu den 2-Aryl- Δ^1 -pyrrolinen VIa–c¹⁴⁾. Statt der reinen Aroyl-pyrrolidone VIIa–c können auch die Rohprodukte Va–d zur Umlagerung verwendet werden.

Sind R und R' verschieden, so verlaufen die Esterkondensationen meist uneinheitlich. Bei der Kondensation des *N*-Acetyl-pyrrolidons IVb mit Isonicotinsäure-äthylester wurde als Nebenprodukt infolge einer Umacylierung der von A. PINNER¹⁵⁾ beschriebene Isonicotinoyl-essigester isoliert. Zu seiner Entstehung muß angenommen werden, daß durch den bei der eigentlichen Esterkondensation freiwerdenden Alkohol eine Alkohololyse der *N*-Acetylgruppe zu Essigester eintritt, welcher sich dann mit noch vorhandenem Isonicotinsäure-äthylester kondensiert¹⁶⁾.

Bei der Kondensation von *N*-Benzoyl-pyrrolidon-(2) (IVc) mit Nicotinsäure-äthylester wurde ein Rohprodukt erhalten, das nach der Umlagerung in konz. Salzsäure sowohl 2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin (VIa) als auch 2-[Pyridin-(3)]- Δ^1 -pyrrolin (VIc)

¹²⁾ E. SPÁTH und L. MAMOLI, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 757 [1936].

¹³⁾ F. GALINOVSKY, F. SPARATORE und H. LANGER, Mh. Chem. **87**, 100–105 [1956].

¹⁴⁾ 2-Phenyl-pyrrolin (VIa) wurde auf anderem Wege von S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 513 [1908], dargestellt und seitdem als Δ^2 -Pyrrolin formuliert, bis B. WITKOP⁴⁾, auf Grund von IR-Spektren für dieses und andere 2-Aryl- und 2-Alkyl-pyrroline die Δ^1 -Struktur nachwies.

¹⁵⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 4249 [1901].

¹⁶⁾ Zum Beweis dieser Annahme wurden zwei Versuche angestellt: Aus einer Mischung aus gleichen Molteilen *N*-Acetyl-pyrrolidon, Natriumäthylat und Äthanol wurden nach 8stdg. Rühren Pyrrolidon und Acetessigester gewonnen. Ein gleichartiger Ansatz aus *N*-Benzoyl-pyrrolidon, Natriumäthylat und Äthanol lieferte Pyrrolidon und Benzoesäure-äthylester.

(Myosmin) lieferte¹⁷⁾. Auch dieser Befund ist mit einer Alkoholyse der Benzoylgruppe zu erklären; der dabei entstehende Benzoesäure-äthylester kondensiert sich seinerseits mit noch vorhandenem IVc. Zur Trennung der beiden Umlagerungsprodukte wurde das Rohöl mit äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt und das Monopikrat (von VIa) von dem Dipikrat (von VIc) durch fraktionierte Kristallisation getrennt.

Nach diesen Ergebnissen kann die Myosmin-Synthese dadurch verbessert werden, daß man bei der Esterkondensation gleiche Acylgruppen ($R = R'$) verwendet und demnach *N*-Nicotinoyl-pyrrolidon (IVd) mit Nicotinsäure-äthylester zu α -Nicotinoyl-*N*-nicotinoyl-pyrrolidon (Vd) kondensiert und dieses entweder als Rohprodukt oder nach schonender Hydrolyse in Form des α -Nicotinoyl-pyrrolidons (VIIc) umlagert. Auf diesem Wege wurde das Myosmin in 86-proz. Ausbeute erhalten.

Der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, danken wir für die Überlassung von *N*-Methyl-pyrrolidon und Pyrrolidon.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 1 gemessen. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, gemessen, Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Scheiben, Festkörper in KBr.

*α -Benzoyl-*N*-methyl-pyrrolidon-(2) (Ia)*: In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Einleitungsrohr versehenen 1-l-Dreihalskolben pulverisiert man im Stickstoffstrom durch Erhitzen und Turbinieren 19.6 g Kalium (0.5 g-Atom) unter 400 cm absol. Benzol und läßt dieser Suspension eine Mischung aus 49.6 g *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) (0.5 Mol) und 112.6 g Benzoesäure-äthylester (0.75 Mol) im Laufe von 2 Stdn. zutropfen. Durch die schwach exotherme Reaktion steigt die Temperatur der Suspension je nach Tropfgeschwindigkeit auf 60–80°. Nach 2-tägigem Rühren bei Raumtemperatur zersetzt man den Kolbeninhalt durch Eiswasser, säuert die wäßr. Phase nach Abtrennen der Benzolschicht mit verd. Salzsäure unter Kühlung an, extrahiert mehrfach mit Chloroform und trocknet die Extrakte über Magnesiumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert. Man erhält 76 g (50% d. Th.) des *Acyl-lactams Ia* als farbloses Öl vom Sdp._{0.1} 125°. FeCl₃-Reaktion in Methanol blaugrün.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.92), 246 m μ (4.15).

IR-Spektrum: ν_{CO} (Amid) 1682/cm; ν_{CO} (Acyl) 1700/cm.

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 70.11 H 6.48 N 6.80

*α -Picolinoyl-*N*-methyl-pyrrolidon-(2) (Ib)* wird durch Kondensation von *N*-Methyl-pyrrolidon-(2) mit Picolinsäure-äthylester wie bei Ia erhalten. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohöl wird i. Vak. destilliert. Die Hauptfraktion vom Sdp._{0.05} 123° besteht aus einem farblosen Öl, das schnell durchkristallisiert. Ausb. 41% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Ligroin (80–110°) Schmp. 92°. FeCl₃-Reaktion blaugrün.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.92), 235 m μ (3.89).

IR-Spektrum: ν_{CO} (Amid) 1668/cm; ν_{CO} (Acyl) 1700/cm.

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.43 H 5.92 N 13.68

¹⁷⁾ Die obige Myosmin-Synthese wurde schon von E. SPÄTH und L. MAMOLI¹²⁾ beschrieben. Dabei wurde das aus *N*-Benzoyl-pyrrolidon und Nicotinsäure-äthylester mittels Natrium-äthylats erhaltene Kondensationsprodukt 6–7 Stdn. in konz. Salzsäure im Bombenrohr auf 130° erhitzt. Die Ausbeute an Myosmin-dipikrat betrug 13%. Die gleichzeitige Entstehung von 2-Phenyl-pyrrolin ist nicht erwähnt.

α-Nicotinoyl-N-methyl-pyrrolidon-(2) (*Ic*)¹⁸⁾ wird durch Kondensation von *N-Methyl-pyrrolidon-(2)* mit *Nicotinsäure-äthylester* wie bei *Ia* erhalten. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohöl wird i. Vak. vom Vorlauf (*N-Methyl-pyrrolidon*) befreit; darauf kristallisiert es in kurzer Zeit durch und kann durch Umkristallisieren aus Ligroin (80–110°) gereinigt werden. Weiße Kristalle, Schmp. 44–45°, Ausb. 52% d. Th. FeCl₃-Reaktion blaugrün.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.92), 233 m μ (3.99).

IR-Spektrum: ν_{CO} (Amid) 1690/cm; ν_{CO} (Acyl) 1705/cm.

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.50 H 5.93 N 13.63

α-Isonicotinoyl-N-methyl-pyrrolidon-(2) (*Id*) wird durch Kondensation von *N-Methyl-pyrrolidon-(2)* mit *Isonicotinsäure-äthylester* wie bei *Ia* erhalten. Beim Ansäuern des mit Eiswasser zersetzten Kondensationsgemisches fällt das *Acyl-lactam Id* kristallin aus. Ausb. 42% d. Th. Aus Benzol Schmp. 85°. FeCl₃-Reaktion blaugrün.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.92), 257 m μ (3.97).

IR-Spektrum: ν_{CO} (Amid) 1665/cm; ν_{CO} (Acyl) 1720/cm.

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204.2) Ber. C 64.69 H 5.92 N 13.72 Gef. C 64.88 H 5.99 N 13.70

N-Methyl-2-phenyl-Δ²-pyrrolin (IIa): 24 g *Acyl-lactam Ia*, gelöst in 150 g rauch. Salzsäure (*d* 1.19), werden in 3 Durobox-Glasampullen (Inhalt ca. 100 ccm; 1/2 bis 2/3 gefüllt) im Bombenofen 20 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach Abkühlen der Rohre, zuletzt in Eiswasser, und Abschlagen der Spitze entweicht ein starker CO₂-Überdruck. Man alkalisiert die braune Lösung unter Eiskühlung mit konz. Kaliumcarbonatlösung, zieht erschöpfend mit Chloroform aus und trocknet die Auszüge über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 15.4 g eines roten Öles, das im Stickstoffstrom i. Vak. fraktioniert wird: 10.3 g *IIa* (55% d. Th.) als hellgelbes Öl vom Sdp.₇ 99°²⁾.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.88), 259 m μ (3.93).

IR-Spektrum: $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1602/cm.

C₁₁H₁₃N (159.2) Ber. C 82.97 H 8.23 N 8.80 Gef. C 83.07 H 8.15 N 9.05

Pikrat: Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 141° (Lit.²⁾: 139°).

C₁₁H₁₃N · C₆H₃N₃O₇ (388.3) Ber. N 14.43 Gef. N 14.48

N-Methyl-2-phenyl-pyrrolidin (IIIa): Vor der Hydrierung im präparativen Maßstab wurde ein Versuch in einer Mikrohydrierapparatur angestellt: Das Pyrrolin *IIa* nimmt in Eisessig in Gegenwart von Pd/C bei Raumtemperatur innerhalb von 6 Stdn. 1 Mol. H₂ auf.

7.7 g *IIa*, gelöst in 40 ccm Eisessig, wurden in der gleichen Weise in einer größeren Apparatur hydriert. Die Lösung wurde vom Kontakt abfiltriert, unter Kühlung mit Natronlauge alkalisiert und erschöpfend mit Chloroform ausgezogen. Der Extrakt wurde i. Vak. fraktioniert und lieferte 6.1 g *IIIa* als farbloses Öl vom Sdp.₇ 88° (Lit.¹⁹⁾: Sdp. 225–227°).

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 m μ (3.69).

IR-Spektrum: keine C=C-Bande.

C₁₁H₁₅N (161.2) Ber. C 81.93 H 9.38 N 8.69 Gef. C 81.81 H 9.57 N 8.87

Pikrat: Aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 148°.

C₁₁H₁₅N · C₆H₃N₃O₇ (390.3) Ber. N 14.36 Gef. N 14.52

¹⁸⁾ *Ic* wurde schon von E. SPÄTH und Mitarbb.¹⁰⁾ hergestellt, jedoch als viskoses Öl vom Sdp._{0.02} 152–154° beschrieben.

¹⁹⁾ F. B. LA FORGE, J. Amer. chem. Soc. 50, 2471 [1928].

N-Methyl-2-[pyridyl-(2)]-Δ²-pyrrolin (IIb): Nach der Arbeitsweise wie bei IIa wird das *Acyl-lactam Ib* durch 10–15stdg. Erhitzen auf 130–140° in konz. Salzsäure im Bombenrohr umgelagert. Man erhält 58% d. Th. *IIb* als hellgelbes Öl vom Sdp.₉ 127°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.70), 248 m μ (3.92).

IR-Spektrum: $\nu_{C=C}$ 1592/cm.

$C_{10}H_{12}N_2$ (160.2) Ber. C 74.96 H 7.55 N 17.49 Gef. C 74.18 H 7.25 N 17.68

2,2'-Nicotin (IIIb): *IIb* wird nach der Arbeitsweise wie bei IIIa quantitativ hydriert. 1 Mol. H_2 wird innerhalb 1.5 Stdn. aufgenommen. Gelbes Öl vom Sdp.₉ 105°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.60), 260 m μ (3.53).

Dipikrat: Aus Äthanol gelbe Nadeln, Schmp. 178° (Lit.²⁰): 178–179°.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (620.5) Ber. C 42.58 H 3.25 N 18.06 Gef. C 42.45 H 3.88 N 18.05

N-Methyl-2-[pyridyl-(3)]-Δ²-pyrrolin (IIc): Nach der Arbeitsweise wie bei IIa wird das *Acyl-lactam Ic* durch 7–10stdg. Erhitzen auf 130–140° in konz. Salzsäure im Bombenrohr umgelagert. Man erhält 62% d. Th. *IIc* als hellgelbes Öl vom Sdp._{0.1} 60°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.70), 243 m μ (3.92).

IR-Spektrum: $\nu_{C=C}$ 1605/cm.

Pikrat: Aus Wasser gelbe Nadeln, Schmp. 156°.

$C_{10}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (389.3) Ber. N 17.99 Gef. N 18.17

Hexachloroplatinat: Man fügt die *Base IIc* zu der berechneten Menge einer heißen 10-proz. wäbr. Lösung von H_2PtCl_6 (Merck) und kristallisiert die orangefarbenen Kristalle zweimal aus sehr verd. Salzsäure um.

$C_{10}H_{12}N_2 \cdot H_2PtCl_6$ (570.2) Ber. C 21.06 H 2.47 N 4.91 Pt 34.24
Gef. C 20.70 H 3.22 N 4.92 Pt 33.51

3,2'-Nicotin (IIIc): *IIc* wird wie bei IIIa quantitativ hydriert. 1 Mol. H_2 wird innerhalb von 2 Stdn. aufgenommen. Farbloses Öl vom Sdp.₈ 109°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.62), 263 m μ (3.58)²¹.

IR-Spektrum: Identisch mit dem des natürlichen Nicotins²².

Dipikrat: Aus Wasser gelbe Nadeln, Schmp. 228° (Lit.²³): 228–229°.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (620.5) Ber. C 42.58 H 3.25 N 18.06 Gef. C 42.63 H 3.51 N 18.06

N-Methyl-2-[pyridyl-(4)]-Δ²-pyrrolin (IId): Nach der Arbeitsweise wie bei IIa wird das *Acyl-lactam Id* durch 7–10stdg. Erhitzen auf 130–140° in konz. Salzsäure im Bombenrohr umgelagert. Man erhält 55% d. Th. *IId* als hellgelbes Öl vom Sdp.₇ 122–125°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.70), 246 m μ (3.92).

IR-Spektrum: $\nu_{C=C}$ 1610/cm.

Pikrat: Aus Wasser gelbe Nadeln, Schmp. 156°.

$C_{10}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (389.3) Ber. N 17.99 Gef. N 17.80

4,2'-Nicotin (IIIId): *IId* wird wie bei IIa quantitativ hydriert. 1 Mol. H_2 wird innerhalb von 1.5 Stdn. aufgenommen. Farbloses Öl vom Sdp.₈ 105°.

UV-Absorption: λ_{\max} (log ϵ) 212 (3.60), 260 m μ (3.54).

$C_{10}H_{14}N_2$ (162.2) Ber. N 17.27 Gef. N 17.41

²⁰ J. P. WIBAUT und A. G. OOSTERHUIS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, 941 [1933].

²¹ M. L. SWAIN, A. EISNER, C. F. WOODWARD und B. A. BRICE, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1341 [1949].

²² C. R. EDDY und A. EISNER, J. org. Chemistry **26**, 1430 [1954].

²³ S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 513 [1908].

Dipikrat: Aus Wasser gelbe Nadeln, Schmp. 195°.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (620.5) Ber. C 42.58 H 3.25 N 18.06 Gef. C 42.85 H 3.88 N 18.02

N-Benzoyl-pyrrolidon-(2) (IVa): Zu 85.1 g *Pyrrolidon-(2)* (1 Mol), gelöst in 158 g Pyridin (2 Mol), läßt man unter Rühren 140 g *Benzoylchlorid* (1 Mol) während 1–2 Stdn. zutropfen. Die Lösung wird heiß und nimmt eine dunkelrote Farbe an. Nach 12stdg. Aufbewahren wird der Kristallbrei in 0.5 l Benzol suspendiert und das Pyridin-hydrochlorid abgesaugt. Zur Entfernung des Pyridins schüttelt man die rote Lösung bei 0° mit der berechneten Menge gekühlter verd. Salzsäure aus, wäscht mit Eiswasser, trocknet die Benzollösung über $MgSO_4$ und zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab. Es hinterbleiben 140 g (75% d. Th.) eines gelben Kristallbreis. Aus Äthanol lange Nadeln vom Schmp. 92°.

3-Benzoyl-pyrrolidon-(2) (VIIa) wird durch Kondensation von *IVa* mit *Benzoessäure-äthyl-ester* wie bei *Ia* erhalten. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohöl wird durch 3stdg. Rühren in halbkonz. Salzsäure bei Raumtemperatur hydrolysiert. Darauf neutralisiert man den größten Teil des Säureüberschusses unter Eiskühlung mit K_2CO_3 und extrahiert die Lösung bei pH 5 erschöpfend mit $CHCl_3$. Das nach Abdestillieren des Lösungsmittels gewonnene Rohöl wird i. Vak. fraktioniert. Man erhält *VIIa* als farbloses Öl vom Sdp._{0,01} 150–160°, das schnell kristallisiert. Aus Benzol Schmp. 120°. $FeCl_3$ -Reaktion grün. Ausb. 40% d. Th.

UV-Absorption: λ_{max} (log ϵ) 212 (3.94), 246 m μ (4.31).

IR-Spektrum: ν_{NH} 3190/cm; ν_{CO} (Amid) 1675/cm; ν_{CO} (Acyl) 1695/cm.

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2) Ber. C 70.20 H 5.86 N 7.44 Gef. C 70.13 H 5.98 N 7.39

2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin (VIa): 30 g *Acyl-lactam VIIa*, gelöst in 300 g konz. Salzsäure, werden unter Rückfluß erhitzt und das entstehende CO_2 , wie bei *IIa* beschrieben, in Barytwasser aufgefangen. Nach 3 Stdn. ist die CO_2 -Entwicklung beendet. Nach Alkalisieren der Lösung mit K_2CO_3 und Extrahieren mit $CHCl_3$ erhält man 17–18 g Rohöl, das i. Vak. fraktioniert wird. Es liefert 14.2 g *2-Phenyl- Δ^1 -pyrrolin (VIa)* als farbloses Öl vom Sdp.₈ 116–118°, das zu weißen Kristallen erstarrt (Lit.²³): Sdp.₇₅₂ 249°. Nach Umkristallisieren aus Ligroin (80–110°) Schmp. 44° (Lit.²⁴): 44–45°. Ausb. 62% d. Th.

UV-Absorption: λ_{max} (log ϵ) 210 (4.07), 244 m μ (4.33).

IR-Spektrum: $\nu_{C=C}$ 1620/cm²⁵).

Pikrat: Aus Äthanol glänzende Blättchen, Schmp. 198° (Zers.)²³.

$C_{10}H_{11}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (374.3) Ber. C 51.34 H 3.77 N 14.97 Gef. C 51.68 H 3.88 N 15.06

3-Isonicotinoyl-pyrrolidon (VIIb): *N-Acetyl-pyrrolidon-(2) (IVb)*, das nach J. TAFEL und M. STERN²⁶ aus *Pyrrolidon-(2)* und Acetanhydrid leicht zugänglich ist, wird mit *Isonicotin-säure-äthylester* kondensiert. Das Kondensationsrohprodukt wird, wie bei *VIIa* beschrieben, schonend hydrolysiert und bei pH 7 mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 32% d. Th. *VIIb* als kristallinen Rückstand. Aus Ligroin (80–110°) Schmp. 115°. $FeCl_3$ -Reaktion blaugrün.

UV-Absorption: λ_{max} (log ϵ) 212 (3.90), 257 m μ (4.18).

IR-Spektrum: ν_{NH} 3450/cm; ν_{CO} (Amid) 1688/cm; ν_{CO} (Acyl) 1712/cm.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 63.02 H 5.41 N 14.57

Isonicotinoyl-essigester: Destilliert man das Kondensationsrohprodukt *Vb*, so läßt sich der als Nebenprodukt entstandene *Isonicotinoyl-essigsäure-äthylester* isolieren. Man erhält

²⁴ E. B. KNOTT, J. chem. Soc. [London] 1948, 186.

²⁵ J. H. BURCKHALTER und J. H. SHORT, J. org. Chemistry 23, 1278 [1958].

²⁶ Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 2224 [1900].

ihn als farbloses Öl vom Sdp._{0.03} 80–82°, das schnell zu weißen Kristallen erstarrt und nach dem Umkristallisieren aus Ligroin (80–110°) bei 60° schmilzt²⁷⁾. FeCl₃-Reaktion rot.

C₁₀H₁₁NO₃ (193.2) Ber. C 62.16 H 5.74 N 7.25 Gef. C 62.29 H 5.71 N 7.30

2-[Pyridyl-(4)]-Δ¹-pyrrolin (4.2'-Myosmin) (VIb): Das Kondensationsrohprodukt Vb (oder krist. 3-Isonicotinoyl-pyrrolidon-(2) (VII b)), gelöst in konz. Salzsäure, wird unter Rückfluß erhitzt und das entstehende CO₂ in Barytwasser aufgefangen. Nach 4 Stdn. ist die CO₂-Entwicklung beendet. Nach Alkalisieren der Lösung mit K₂CO₃ und Extrahieren mit CHCl₃ erhält man ein Rohöl, das i. Vak. fraktioniert wird. Es liefert ein farbloses Öl vom Sdp.₈ 125°, das zu weißen Kristallen erstarrt. Ausb. 19% d. Th. (bez. auf Isonicotinsäure-äthylester) oder 48% d. Th. (bez. auf VII b). Aus Ligroin (80–110°) Schmp. 91°.

UV-Absorption: λ_{max} (log ε) 212 (4.02), 235 mμ (4.09).

IR-Spektrum: ν_{N=C} 1625/cm.

Dipikrat: Aus Äthanol glänzende Schuppen, Schmp. 164°.

C₁₀H₁₀N₂·2C₆H₃N₃O₇ (604.4) Ber. C 41.73 H 2.67 N 18.54 Gef. C 42.03 H 2.89 N 18.27

N-Nicotinoyl-pyrrolidon-(2) (IVd): 123 g Nicotinsäure (1 Mol) werden mit 300 g SOCl₂ (2.5 Mol) tropfenweise versetzt und das Gemisch nach Abklingen der Reaktion allmählich erhitzt, bis kein SO₂ mehr entweicht und eine zähflüssige Masse entsteht, welche nach dem Abkühlen kristallisiert ist. Sie wird durch Erwärmen und gelegentliches Umrühren i. Vak. vom überschüss. SOCl₂ befreit. Man erhält die theoretische Menge (178 g) Nicotinoylchloridhydrochlorid als weiße kristalline Masse vom Schmp. 155°²⁸⁾. Das Säurechlorid wird staubfein gepulvert in einem Dreihalskolben mit 158 g Pyridin (2 Mol) und darauf tropfenweise mit 85 g Pyrrolidon-(2) (1 Mol) versetzt, wobei die Temperatur der bald dunkelroten Lösung auf 60–80° ansteigt. Nach dem Abklingen der Reaktion wird weiter unter Rühren erhitzt, bis alles Säurechlorid in Lösung gegangen ist. Der nach Abkühlen und Stehenlassen über Nacht entstandene Kristallbrei wird mit etwas mehr als der berechneten Menge konz. NaHCO₃-Lösung zersetzt. Darauf extrahiert man mit CH₂Cl₂ und trocknet die Auszüge über MgSO₄. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das N-Acyl-lactam IVd als gelbe kristalline Masse. Ausb. 140 g (74% d. Th.). Aus Benzol gelbe Nadeln vom Schmp. 103°.

IR-Spektrum: ν_{CO} (Amid) 1665/cm; ν_{CO} (Acyl) 1740/cm.

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 62.53 H 5.35 N 14.64

2-[Pyridyl-(3)]-Δ¹-pyrrolin (Myosmin) (VIc): 24 g Natriumhydrid (als 50-proz. Suspension in Öl; Fluka; 0.5 Mol NaH) werden in absol. Benzol suspendiert, sodann läßt man eine ca. 50° warme Lösung von 95.1 g IVd und 75.6 g Nicotinsäure-äthylester (je 0.5 Mol) in absol. Benzol zutropfen. Nach 2–3 tägigem Rühren bei 40–50° wird der Ansatz mit Eiswasser zersetzt, unter Kühlung mit verd. Salzsäure auf pH 7 neutralisiert und mit CHCl₃ extrahiert.

Nach Trocknen der Auszüge und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 66 g 1.3-Dinicotinoyl-pyrrolidon-(2) (Vd) (45% d. Th.; FeCl₃-Reaktion grün). Dieses wird in konz. Salzsäure gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stdn. ist die lebhaftige CO₂-Entwicklung beendet. Man kühlt die Lösung ab, versetzt mit K₂CO₃ und extrahiert mit CHCl₃. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das Myosmin (VIc) als gelbes Öl, welches bald kristallisiert und durch Destillation (Sdp.₇ 129°) oder durch Umkristallisieren aus Ligroin (80–110°) in weißen glänzenden Schuppen vom Schmp. 44° mit charakteristischem

²⁷⁾ A. PINNER, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 4249 [1901]. Schmp. 54°.

²⁸⁾ E. SPÄTH und H. SPITZER, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 1477 [1926].

Geruch erhalten wird (Lit.²⁹⁾: Schmp. 44°). Ausb. 28.5 g (39% d. Th., bez. auf Nicotinsäure-äthylester, bzw. 86% d. Th., bez. auf 1.3-Dinicotinöyl-pyrrolidon-Rohprodukt (Vd)).

UV-Absorption: siehe l. c.³⁰⁾.

Das IR-Spektrum ist identisch mit dem von authent. Myosmin³¹⁾; $\nu_{C=N}$ 1620/cm.

$C_9H_{10}N_2$ (146.2) Ber. C 73.94 H 6.90 N 19.61 Gef. C 73.70 H 6.71 N 19.31

Dipikrat: Aus Äthanol/H₂O (50:50) gelbe Kristalle, Schmp. 184° (Lit.²⁹⁾: 184–185°).

²⁹⁾ E. SPÄTH und L. MAMOLI, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 757 [1936].

³⁰⁾ M. L. SWAIN, A. EISNER, C. F. WOODWARD und B. A. BRICE, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1341 [1949].

³¹⁾ C. R. EDDY und A. EISNER, Z. analyt. Chem. **26**, 1428 [1954].