

- [5] R. J. BISHOP, G. FODOR, A. R. KATRITZKY, F. SOTI, L. E. SUTTON & F. J. SWINBOURNE, J. chem. Soc. (C) 1966, 74; G. L. CLOSS, J. Amer. chem. Soc. 87, 5456 (1959).  
 [6] S. ARCHER, M. R. BELL, T. R. LEWIS, J. W. SCHULENBERG & M. J. UNSER, J. Amer. chem. Soc. 79, 6337 (1957); 80, 4677 (1958).  
 [7] C. A. GROB & A. WEISS, Helv. 49, 2605 (1966).  
 [8] A. T. BOTTINI, C. A. GROB & E. SCHUMACHER, Chemistry & Ind. 1958, 757; C. A. GROB, Bull. Soc. chim. France 1960, 1360.  
 [9] S. ARCHER, T. R. LEWIS & B. ZENITZ, J. Amer. chem. Soc. 79, 3603 (1957); 80, 958 (1958).  
 [10] C. A. GROB & V. KRASNOBAJEV, Helv. 47, 2145 (1964).  
 [11] S. WINSTEIN, C. R. LINDEGREN, H. MARSHALL & L. L. INGRAHAM, J. Amer. chem. Soc. 75, 147 (1953).  
 [12] C. A. GROB, F. OSTERMAYER & W. RAUDENBUSCH, Helv. 45, 1672 (1962).  
 [13] A. NICKON & L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 74, 5566 (1952).  
 [14] G. MERLING, Liebigs Ann. Chem. 216, 343 (1883).  
 [15] R. LUKĚS, F. ŠORM & Z. ARNOLD, Coll. Trav. chim. Tchecoslov. 12, 641 (1947).  
 [16] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, Helv. 46, 1190 (1963).

## 293. Über Pyrrolizidinchemie

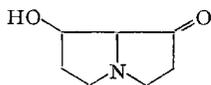
7. Mitteilung [1]

### Herstellung von L-Prolin und *trans*-3-Hydroxy-DL-prolin durch elektrochemische Reduktion der entsprechenden Pyrrolidon 2-carbonsäuren<sup>1)</sup>

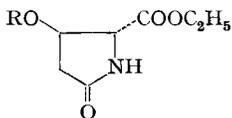
von M. Viscontini und H. Bühler

(6. X. 66)

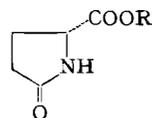
Im Hinblick auf eine Synthese des 7-Hydroxy-1-oxo-pyrrolizidins (I), in welchem die Oxo- und die Hydroxygruppe leicht durch eine Vielzahl neuer Substituenten ersetzt werden können, hatten wir den *trans*-3-Hydroxy-DL-pyrrolidoncarbonsäure-äthylester (IIa)<sup>2)</sup> hergestellt [1]. Die selektive Reduktion der Oxogruppe der Sub-



I



II a R = H  
 b R = COCH<sub>3</sub>  
 c R = Tosyl



III a R = H  
 b R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

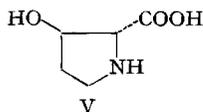
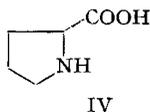
stanz IIa stellte das erste Problem der geplanten Synthese dar. Für dessen Lösung bedienten wir uns der elektrochemischen Reduktion von Amiden an Blei-Elektroden, die von TAFEL [2] entdeckt und von BREUSCH [3] für die Reduktion des 3-Methyl-2-oxo-pyrrolidins zum 3-Methylpyrrolidin in 50-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angewandt worden ist.

Als Probesubstanz für die Methode wählten wir die 5-Oxo-L-pyrrolidin-2-carbonsäure (IIIa) bzw. deren Äthylester (IIIb) (beide aus L-Glutaminsäure hergestellt).

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diss. von Herrn BÜHLER, Universität Zürich, 1966.

<sup>2)</sup> Obwohl wir mit Racematen gearbeitet haben, geben wir hier in den Formeln stets die L-Form wieder.

Beide Produkte liessen sich leicht und mit guter Ausbeute zum L-Prolin (IV) reduzieren, das allerdings partiell racemisiert war (wahrscheinlich entweder durch partielle Racemisierung der Pyrrolidone IIIa und IIIb noch vor der Reduktion oder infolge von intermediärer Radikalbildung an C-2 während der Reduktion). Trotzdem stellt



diese Synthese einen weiteren Beweis für die Zugehörigkeit des natürlichen Prolins zur L- $\alpha$ -Aminosäuren-Reihe dar [4].

Beim 3-Hydroxypyrrolidincarbonsäure-äthylester (IIa) versagte jedoch die Methode. Erst nach Acetylierung der Hydroxygruppe (Produkt IIb) konnte (über *trans*-3-Acetoxy-DL-prolin) *trans*-3-Hydroxy-DL-prolin (V) in geringer Ausbeute isoliert werden.

Diese Substanz fand zur Zeit der Versuche grössere Aufmerksamkeit, da sie kurz zuvor aus dem Kollagen der Achillessehne, aus Mittelmeerschwämmen und aus dem Antibioticum Telomycin isoliert worden war [5]. Bald darauf wurden mehrere Synthesen publiziert [5]. Das von uns gewonnene *trans*-3-Hydroxy-DL-prolin schmilzt bei 225–227° (nach SHEEHAN [6] Smp. 223–230°).

Alle Versuche, den Tosylester nach derselben Methode zu reduzieren, misslangen.

Wir danken Herrn H. FROHOFER, dem Leiter unserer mikroanalytischen Abteilung, für die Elementaranalysen.

**Experimentelles.** – *Apparatur für die elektrochemische Reduktion:* Die Kathode besteht aus einem gekühlten Hohlzylinder aus reinem Blei (39 mm Durchmesser, 100 mm Höhe). Die becherförmige Anode (100 mm Durchmesser, 100 mm Höhe), ebenfalls aus reinem Blei, steht in Eiswasser. Zur Trennung von Anoden- und Kathodenraum dient eine becherförmige Tonzelle (70 mm Durchmesser, 110 mm Höhe). Kathode, Anode und Tonzelle werden nach TAFEL [2] präpariert.

*trans*-3-Acetoxy-5-oxo-DL-pyrrolidin-2-carbonsäure-äthylester (IIb): 1,73 g (10 mMol) 3-Hydroxypyrrolidon-äthylester (IIa) wurden bei 0° mit 7 ml Pyridin und 1,1 g (11 mMol) Acetanhydrid versetzt. Nach 24 Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Mischung noch 20 Min. auf 60° (Wasserbad) erwärmt. Die erhaltene rotbraune Lösung wurde im Rotationsverdampfer abgedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Zugabe von Äther-Petroläther (4:6). Aus Äther-Petroläther 1,7 g (80% d. Th.) weisse Kristalle; Smp. 76–77°.

$C_9H_{13}O_5N$  (215,21) Ber. C 50,23 H 6,09 N 6,51% Gef. C 49,59 H 6,05 N 6,80%

*trans*-3-Tosyloxy-5-oxo-DL-pyrrolidin-2-carbonsäure-äthylester (IIc)<sup>3)</sup>: 1,73 g (10 mMol) Ester IIa und 3,8 g (20 mMol) Tosylchlorid wurden je in wenig Pyridin gelöst. Beide Lösungen wurden bei 0° zusammengegeben. Nach 20 Min. Stehen wurde die Mischung im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in wenig H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit NaHCO<sub>3</sub> auf pH 7,5 gebracht und dann mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die CHCl<sub>3</sub>-Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingeeengt. Zur Abtrennung der Substanz IIc aus dem Rückstand wurde dieser an einer kleinen Kieselgel-Säule chromatographiert (Laufmittel: CHCl<sub>3</sub>-Benzol-Methanol: 83/15/2), wobei alle Fraktionen chromatographisch untersucht wurden; diejenigen, die das Tosylat IIc enthielten, wurden abgedampft und die vereinigten Rückstände aus Benzol umkristallisiert; 2 g (60%) weisse Kristalle; Smp. 136°.

$C_{14}H_{17}O_4NS$  (327) Ber. C 51,34 H 5,19 N 4,28% Gef. C 51,39 H 5,04 N 4,18%

L-Prolin (IV): 1 g Pyrrolidincarbonsäure IIIa,  $[\alpha]_D^{22} = -10,8^\circ$  ( $c = 4,17$ , H<sub>2</sub>O) wurde in 65 ml 20-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 8 Std. elektrochemisch reduziert (Stromstärke: 8,5 A, Stromdichte: 1,75 A/

<sup>3)</sup> Von Herrn W. FREITAG synthetisiert.

cm<sup>2</sup>, Stromkonz.: A/1,3 cm<sup>2</sup>, Spannung: 5-6 V). Um die Reduktion zu verfolgen, wurden alle 2 Std. Proben aus dem Kathodenraum entnommen und mit Ba(OH)<sub>2</sub> auf pH 3 gebracht. Das ausgefallene BaSO<sub>4</sub> wurde abzentrifugiert und die klare Lösung papierchromatographisch untersucht [Laufmittel: Butanol-Eisessig-H<sub>2</sub>O: 4/1/1. Nachweisreaktion für das Prolin: Ninhydrin; für die Pyrrolidincarbonsäure III a: Kresolphtalein (0,2 g *o*-Kresolphtalein in 100 ml Äthanol und 0,2 g Na-Veronal in sehr wenig Wasser gelöst, werden gemischt und tropfenweise mit Natronlauge versetzt, bis die rotviolette Färbung der Lösung bestehen bleibt)].

Nach beendeter Reduktion wurde die Lösung mit BaCO<sub>3</sub> auf pH 2 gebracht, filtriert und das Filtrat im Vakuum auf 10 ml eingengt. Letztere Lösung wurde mittels gesättigter Ba(OH)<sub>2</sub>-Lösung auf pH 3,3 gebracht, vom Bariumsulfat abzentrifugiert und abgedampft. Der feste Rückstand wurde mit Äthanol extrahiert. Zur vollständigen Extraktion des Prolins musste das Unlösliche in H<sub>2</sub>O gelöst, die Lösung erneut auf pH 3,3 gebracht, wieder zur Trockne eingengt und extrahiert werden. Dieses Verfahren war noch zweimal zu wiederholen. Das nach dem Einengen der Äthanolphasen gewonnene Prolin ergab aus Isopropanol 0,49 g (35%) weisse Kristalle; Smp. 210-215° (Zers.);  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  ( $c = 1,08$ , H<sub>2</sub>O).

Das entsprechend aus dem Ester III b - Smp. 49°;  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  ( $c = 2$ , H<sub>2</sub>O) - in 40% Ausbeute erhaltene Prolin wies folgende Daten auf: Smp. 210-215°;  $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$  ( $c = 1,1$ , H<sub>2</sub>O).  $[\alpha]_D^{20}$  des natürlichen Prolins:  $-86,8^\circ$  ( $c = 3$ , H<sub>2</sub>O).

*trans*-3-Hydroxy-DL-prolin (V): 1 g acetylierter Pyrrolidonester II b wurde in 65 ml 15-proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 6 Std. elektrochemisch reduziert (gleiche Bedingungen wie oben). Dann wurde die Lösung 1 Std. gekocht (Hydrolyse der Estergruppen), mit BaCO<sub>3</sub> auf pH 3 gebracht, vom ausgefallenen BaSO<sub>4</sub> abfiltriert und im Rotationsverdampfer eingedampft; der ölige Rückstand wurde auf mit Papierpulver (M. N.-Cellulose-Pulver 300 der Firma MACHEREY, NAGEL & Co., Düren) beschichteten Dünnschichtplatten (20 × 20 cm) chromatographisch aufgetrennt (Laufmittel: Butanol-Eisessig-H<sub>2</sub>O: 4/1/1; Nachweisreaktion: Ninhydrin). Das eluierte *trans*-3-Hydroxyprolin ergab aus Isopropanol-H<sub>2</sub>O 15 mg V in weissen Kristallen, Ninhydrinreaktion gelb, Isatinreaktion blau.

C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N (131,13) Ber. C 45,79 H 6,92 N 10,69% Gef. C 45,62 H 6,81 N 10,69%

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Darstellung von (teilweise racemisiertem) L-Prolin und von *trans*-3-Hydroxy-DL-prolin durch elektrochemische Reduktion von 5-Oxo-L-pyrrolidin-2-carbonsäure (oder deren Äthylester) bzw. von *trans*-3-Acetoxy-5-oxo-DL-pyrrolidin-2-carbonsäure-äthylester wird beschrieben.

Organisch-Chemisches Institut  
der Universität Zürich

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 6. Mitteilung: M. VISCONTINI, G. ODASSO & W. FREITAG, *Helv.* 49, 1720 (1966).
- [2] J. TAFEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 33, 2209 (1900); J. TAFEL & M. STERN, *ibid.* 33, 2224 (1900).
- [3] F. BREUSCH, *Mh. Chem.* 50, 349 (1928).
- [4] P. KARRER & P. PORTMANN, *Helv.* 37, 2088 (1948).
- [5] A. B. MAUGER & B. WITKOP, *Chem. Reviews* 66, 47 (1966).
- [6] J. C. SHEEHAN & J. G. WHITNEY, *J. Amer. chem. Soc.* 84, 3980 (1962); 85, 2867, 3863 (1963).