

# Zur Konstitution der von E. Fischer dargestellten $\Delta^3$ -Pyrrolinecarbonsäure-(2)

Von

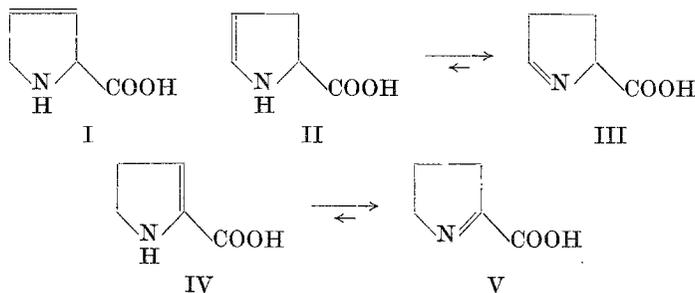
E. Zbiral

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 3. Mai 1963)

Es wird durch verschiedene unabhängige Reaktionen gezeigt, daß es sich bei einer seinerzeit von E. Fischer dargestellten Verbindung nicht um die  $\Delta^3$ -Pyrrolinecarbonsäure-(2) (I), sondern um die  $\Delta^1$ -Pyrrolinecarbonsäure-(5) (III) handelt.

E. Fischer versuchte auf verschiedene Weise den Pyrrolring in Pyrrolinecarbonsäure-(2)-derivaten partiell zu hydrieren. Das beste Ergebnis erzielte er am Pyrrolinecarbonsäure-(2)-amid mittels 66proz.  $H_2$ — $PH_4J$ <sup>1</sup>. Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Fischersche Säure noch einmal dargestellt und auf ihr Verhalten gegenüber Prolinoxidase untersucht<sup>2</sup>. E. Fischer ordnete seiner Säure das Konstitutionsbild I [ $\Delta^3$ -Pyrrolinecarbonsäure-(2)] zu, u. zw. auf Grund der damals bekannten partiellen Reduktion des Pyrrols zum  $\Delta^3$ -Pyrrolin<sup>3</sup> und noch anderer partieller 1,4-Reduktionen in der Furanreihe. Die Konstitution des  $\Delta^3$ -Pyrrolins wurde in neuerer Zeit einwandfrei durch Ozonabbau sichergestellt<sup>4</sup>.



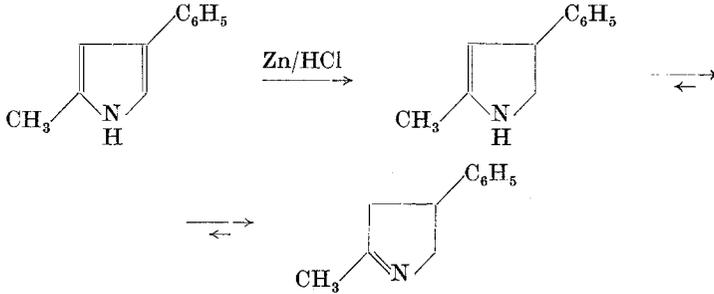
<sup>1</sup> E. Fischer und F. Gerlach, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 2453 (1912).

<sup>2</sup> K. Lang und G. Schmid, Biochem. Zeitschr. **322**, 1 (1951).

<sup>3</sup> G. Ciamician, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3954 (1901).

<sup>4</sup> A. Treibs und D. Dinelli, Ann. Chem. **517**, 170 (1935).

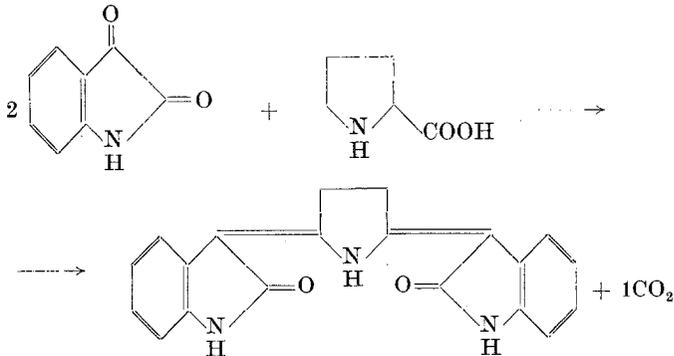
Das erste Mal machte *A. Sonn* auf eine partielle Reduktion an folgendem Pyrrolderivat aufmerksam, die nicht einer 1,4-Reduktion, sondern einer 1,2-Addition des Wasserstoffs entsprach<sup>5</sup>:



Der Autor äußerte dazu die naheliegende Vermutung, daß der Verlauf der partiellen Reduktion an Pyrrolkörpern stark von der Art der Substituenten abhängig sei. Auf die aus den Formelbildern ersichtliche Tautomerie wird noch weiter unten eingegangen.

Beim Pyrrolcarbonsäure-(2)-amid liegt der Fall nun ähnlich. Auch hier erfolgt, wie nachstehend bewiesen wird, keine partielle 1,4-Reduktion, sondern es wird die zur Carboxamidgruppe konjugierte  $\text{>C=C<}$ -Bindung reduziert. Mithin entsteht also die  $\Delta^1$ -Pyrrolincarbonensäure-(5) (III).

Daß die Konstitution III zutrifft, folgt aus folgenden Reaktionen. Weder mit Ninhydrin noch mit Isatin tritt Umsetzung ein. Als notwendige Strukturelemente für den positiven Ausfall der Isatinreaktion — ähnliche Argumente gelten auch für die Ninhydrinreaktion — geben *Graßmann* und *Arnim* ein zum N-Atom  $\alpha$ -ständiges, unsubstituiertes C-Atom an<sup>6</sup> (das notwendige zweite  $\alpha$ -C-Atom entsteht im Verlauf einer Decarboxylierungsreaktion).

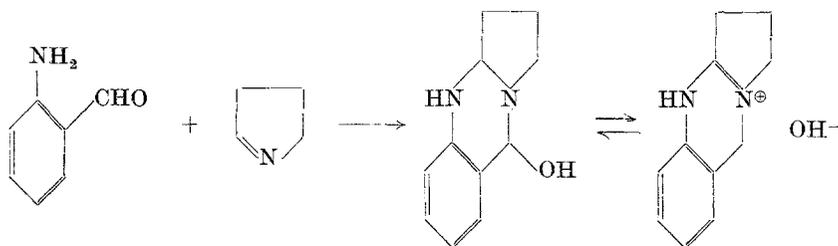


<sup>5</sup> *A. Sonn*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 148 (1935).

<sup>6</sup> *W. Graßmann* und *K. v. Arnim*, Ann. Chem. **509**, 288 (1934); **519**, 192 (1935).

Die Autoren konnten folgerichtig auch zeigen, daß dieselbe Farb-reaktion auch von den carboxylfreien cyclischen 5- und 6-Ringiminen gegeben wird. Im speziellen wurde dies auch für das  $\Delta^3$ -Pyrrolin gezeigt. Dieselbe Reaktion muß man daher konsequenterweise auch für eine Pyrrolincarbonsäure der Konstitution I fordern. Den negativen Ausfall der Farbreaktion bei einer besetzten  $\alpha$ -Stellung demonstrierten dieselben Autoren am Beispiel des 2,4-Dimethyl-3-äthylpyrrolidins<sup>6</sup>. Damit mußte man aber das Konstitutionsbild I für die *Fischersche Säure* als unzutreffend bezeichnen und als Alternativformeln II  $\rightleftharpoons$  III bzw. IV  $\rightleftharpoons$  V vorschlagen. Letztere Möglichkeit — sie entspräche einer partiellen Reduktion der anderen Doppelbindung — mußte man wegen der Resistenz der *Fischerschen Säure* gegenüber kochender 30proz. Schwefelsäure als äußerst unwahrscheinlich bezeichnen. Eine Verbindung der Konstitution IV  $\rightleftharpoons$  V muß nämlich bei einer derartigen Behandlung  $\text{CO}_2$  abspalten. Daß die Ringstruktur noch unverändert vorlag, folgte aus dem Ergebnis der katalytischen Hydrierung. Dabei entstand racemisches Prolin, das natürlich die erwarteten Farb-reaktionen gegenüber Isatin und Ninhydrin gab. Welches der beiden Pyrroline, die dem Tautomeriegleichgewicht Enamin  $\rightleftharpoons$  Aldimin entsprechen, bevorzugt vorliegt, wurde bereits oben durch die Schreibweise vorweggenommen. Exakt wurde es erst in jüngerer Zeit von mehreren Autoren behandelt<sup>7-11</sup>.

Trifft somit das Konstitutionsbild III zu, so ist bei Zugabe von o-Aminobenzaldehyd zu einer wäßrig-methanolischen Lösung der Säure eine intensive Gelbfärbung zu erwarten. Dies ist eine Reaktion, die *C. Schöpf* als äußerst charakteristisch für cyclische *Schiffsche Basen* angibt. Es tritt dabei folgende Umsetzung ein<sup>12, 13</sup>:



Diese Erwartung ließ sich einwandfrei für die *Fischersche Säure* verifizieren. Dieselbe Reaktion geben übrigens auch *Vogel* und *Davis* für

<sup>7</sup> P. M. Maginnity und J. B. Cloke, J. Amer. chem. Soc. **73**, 49 (1951).

<sup>8</sup> P. M. Maginnity und T. Gair, *ibid.* **74**, 4958 (1952).

<sup>9</sup> B. Witkop, *ibid.* **76**, 5597 (1954).

<sup>10</sup> M. C. Klötzel, J. L. Pinkus und R. W. Washburn, *ibid.* **79**, 4222 (1957).

<sup>11</sup> D. W. Fuhlhage und C. A. van der Werf, *ibid.* **80**, 6250 (1958).

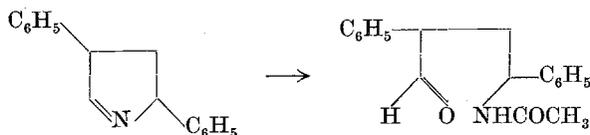
<sup>12</sup> C. Schöpf und F. Öchler, Ann. Chem. **523**, 1 (1936).

<sup>13</sup> C. Schöpf und H. Steuer, Ann. Chem. **558**, 124 (1947).

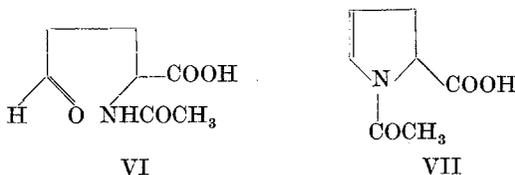
ihre aus  $\text{CHO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NHCOCH}_3)(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$  dargestellte Pyrrolincarbonsäure an, deren Struktur durch die Bildungsweise als gesichert angesehen werden kann<sup>14</sup>. Die Identität der *Fischerschen* Säure mit der von den amerikanischen Autoren dargestellten Pyrrolincarbonsäure scheint damit erwiesen zu sein.

Beim oxydativen Abbau der *Fischerschen* Säure mit  $\text{O}_3-\text{H}_2\text{O}_2$  nach vorhergegangener Behandlung mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ -Pyridin ließ sich eindeutig Asparaginsäure nachweisen. Somit werden auch auf diesem Weg die Strukturen I, IV und V ausgeschlossen. Obige Aminosäure läßt sich einwandfrei mit dem Strukturbild II in Einklang bringen. Dieser Konstitution korrespondiert aber III, welche bereits durch die Reaktion mit o-Aminobenzaldehyd bewiesen wurde.

Abschließend sei noch auf ein Problem hingewiesen, welches sich im Zusammenhang mit der Acetylierung von III ergibt. Aus zwei Arbeiten<sup>6,10</sup> folgt nämlich, daß die Acetylierung bzw. Benzoylierung zur Öffnung des Pyrrolinringsystems führt, wie aus nachstehenden Formelbildern ersichtlich wird.



Bei Übertragung dieser Überlegungen auf III wäre sinngemäß eine Verbindung der Konstitution VI zu erwarten. Diese aber sollte bei der Oxydation mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  und bei anschließender Verseifung Glutaminsäure liefern (sofern nicht weitgehend *Baeyer-Villiger*-Reaktion an VI eintritt).



Glutaminsäure konnte jedoch nicht aufgefunden werden. Eine andere Interpretationsmöglichkeit wäre noch die, daß bei der Einwirkung von  $\text{Ac}_2\text{O}$ -Pyridin auf III gar keine Aufspaltung des Ringsystems erfolgt, sondern Acetylierung der tautomeren Enaminform II. Dann läge die Acetylverbindung VII vor. Aus dieser könnte aber bei der Ozonolyse nicht Glutaminsäure, sondern nur Asparaginsäure entstehen. Letztere konnte auch, wie bereits oben angeführt wurde, eindeutig nachgewiesen werden. Selbstverständlich könnte diese Säure auch im Verlauf einer durchgreifenderen Oxydation von VI aus entstehen.

An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, daß durch diese Problematik sich nichts am korrigierten Konstitutionsbild III der *Fischerschen* Säure ändert.

<sup>14</sup> H. J. Vogel und B. D. Davis, J. Amer. chem. Soc. **74**, 109 (1952).

### Experimenteller Teil

Die Darstellung der Pyrrolincarbonsäure erfolgte genau nach den Angaben *Fischers*. Das isolierte Präparat zeigte die vom Autor angegebenen Eigenschaften<sup>1</sup>.

Bei der chromatographischen Untersuchung<sup>15</sup> obiger Säure auf der Dünnschichtplatte<sup>16</sup> [Laufmittel:  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$  (konz.) = 40:40:20] zeigte sich mit Ninhydrin<sup>16</sup> eine Hellorange-Färbung. Bei einer Wiederholung des Chromatogramms konnte jedoch gezeigt werden, daß dieselbe Färbung des Fleckes nach dem bloßen Erhitzen der Dünnschichtplatte auf 110° auftritt, also nicht durch das Reagens verursacht wird. Die *Fischersche* Säure wandert etwa doppelt so rasch wie Prolin.

Mit 0,5proz. Isatinlösung (in 80 Vol. *n*-Butanol, 10 Vol.  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  und 10 Vol. Eisessig) konnte nach dem Besprühen und Erhitzen der Dünnschichtplatte auf 110° keine Spur einer Blaufärbung beobachtet werden.

Die *katalytische* Hydrierung mit *Adams*-Katalysator in Eisessig lieferte unter Aufnahme von genau 1 Mol  $\text{H}_2$  racemisches Prolin, das im Dünnschichtchromatogramm mit *L*-Prolin verglichen wurde<sup>15</sup> (Blaufärbung mit Isatin und Gelbfärbung mit Ninhydrin).

Zur *Ozonolyse* acetylierte ich zunächst 100 mg der Säure wegen ihrer Schwerlöslichkeit mit 20 ml Acetanhydrid + 20 ml Pyridin. Nach 2 Tagen wurde von geringfügigen ungelösten Anteilen abfiltriert, in Wasser eingegossen und nach 2 Stdn. im Vak. zur Trockene eingedampft. Den amorph aussehenden Rückstand nahm man in 20 ml 80proz.  $\text{HCOOH}$  auf und leitete elektrolytisch entwickeltes Ozon (15%) ein<sup>17</sup>. Nach 30 Min. brach ich die Reaktion ab, versetzte mit einigen Tropfen Perhydrol und ließ über Nacht stehen. Danach dampfte man im Vak. ein, erhitze 16 Stdn. lang mit 6 *n*- $\text{HCl}$  unter Rückfluß. Der nach dem Abdampfen im Vak. resultierende Rückstand zeigte bei der Untersuchung im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel wie oben) eindeutig das Vorliegen von Asparaginsäure an. Daneben lag noch eine zweite, rascher wandernde Komponente vor — wahrscheinlich kann man sie mit der obenerwähnten *Baeyer-Villiger*-Reaktion in Zusammenhang bringen —, deren Natur jedoch nicht mehr weiter untersucht wurde, da ja die Auffindung der Asparaginsäure eine eindeutige Konstitutionszuordnung erlaubt.

Zur Prüfung auf eine  $\Delta^1$ -Pyrrolinstruktur wurde eine 5proz. methanol. Lösung der Pyrrolincarbonsäure mit einer 10proz. wäbrig-methanol. Lösung (1:1) von *o*-Aminobenzaldehyd versetzt. Es trat sofort intensive Gelbfärbung ein.

<sup>15</sup> *A. R. Fahny, A. Niederwieser, G. Pataki und M. Brenner*, *Helv. chim. Acta* **44**, 2022 (1961).

<sup>16</sup> *M. Brenner und A. Niederwieser*, *Exper. [Basel]* **16**, 378ff. (1960).

<sup>17</sup> *H. de Boer*, *Rec. trav. chim. Pays-Bas* **70**, 1020 (1951).