

- [8] V. Plouvier, J. Massicot & P. Rivaille, C. r. hébd. Séances Acad. Sci. 264, série D, 1219 (1967).
[9] M. Guyot, J. Massicot & P. Rivaille, C. r. hébd. Séances Acad. Sci. 267, série C, 423 (1968).
[10] M. Komatsu, T. Tomimori & N. Mikuriya, Chem. pharm. Bull. 17, 155 (1969).
[11] M. Bridel, J. Pharm. Chim. 8, 241 (1913).
[12] P. Rivaille & D. Raulais, C. r. hébd. Séances Acad. Sci. 269, série D, 1121 (1969).
[13] J. Carbonnier, M. Massias, M. C. Jarreau-Carbonnier & D. Molho, Travaux lab. de la Jaysinia 4, 169 (1972).
[14] P. Jossang, J. Carbonnier & D. Molho, Travaux lab. de la Jaysinia 4, 143 (1972).
[15] H. Rösler, T. J. Mabry, M. F. Cranmer & J. Kagan, J. org. Chemistry 30, 4346 (1965).
[16] T. J. Mabry, K. R. Markham & M. B. Thomas, The Systematic Identification of Flavonoids, Springer, New York, 1970.
[17] H. Wagner, W. Budweg, M. A. Iyengar, O. Volk & M. Sinn, Z. Naturforsch. 27b, 809 (1972).
[18] R. K. Chaudhuri & S. Ghosal, Phytochemistry 10, 2425 (1971).
[19] S. Ghosal, P. V. Sharma, R. K. Chaudhuri & S. K. Bhattacharya, J. pharm. Sci. 62, 926 (1973).

34. Umlagerung von Prolinol-Derivaten

2. Mitteilung¹⁾

N-Alkoxycarbonyl-prolinylester

von **Wolfgang Wiegrebe** und **Ernst-Georg Herrmann**

(Pharmazeutisches Institut der Universität, Sahlistrasse 10, CH-3000 Bern)

Urs Peter Schlunegger

(Organisch-chemisches Institut der Universität Bern)

und **Herbert Budzikiewicz**

(Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln, BRD)

Herrn Professor Kuno Meyer zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet

(17. IX. 73)

Summary. When heated, esters of N-alkoxycarbonyl-prolinol with arylsulfonic acids rearrange to alkylarylsulfonates and perhydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-one by an intermolecular process. The syntheses of pertinent prolinol derivatives are described and their mass-spectrometric fragmentation processes investigated, using DADI-analysis.

In der 1. Mitt. dieser Reihe [1] haben wir über die Umsetzung von N-Formylprolinol mit 4-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin berichtet, die durch eine doppelte Acylwanderung zu N-Tosylprolinol führt. In der vorliegenden Veröffentlichung teilen wir unsere Untersuchungen an Urethan-Arylsulfonsäureestern des Prolinols mit.

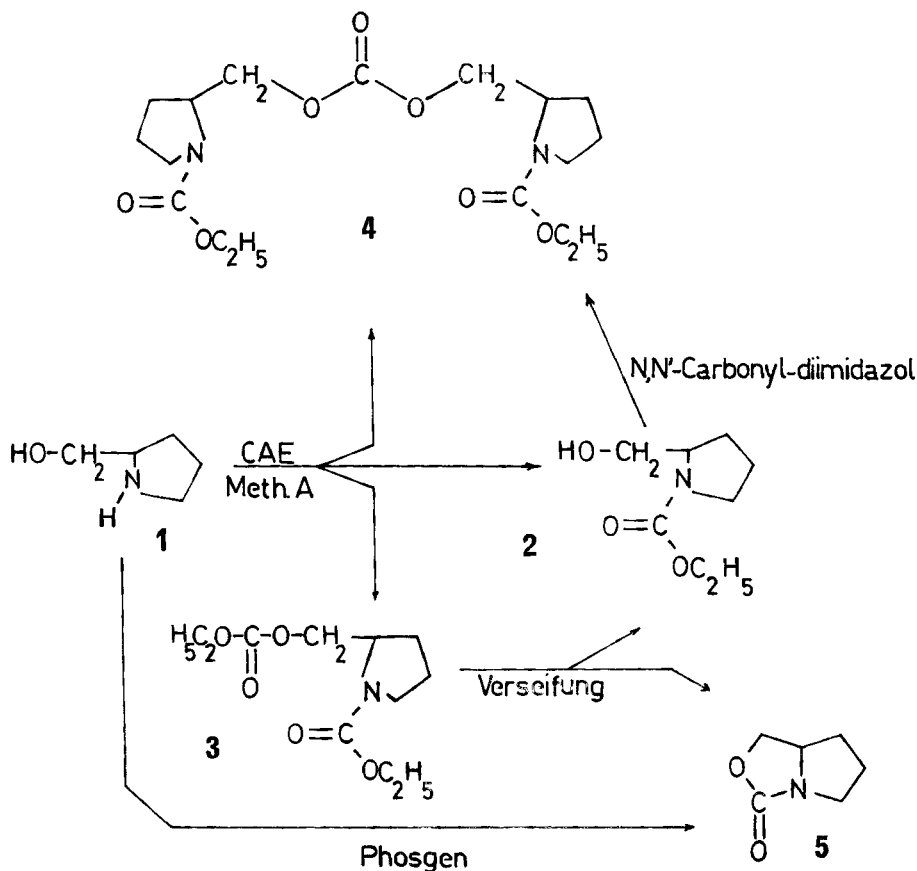
Bei der Umsetzung von L-Prolinol (1) [1] mit Chlorameisensäureäthylester (CAE) in einem Zweiphasen-Gemisch aus wässriger KOH und Chloroform/Äther (Methode A) konnten wir drei Produkte isolieren: N-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (2), (N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl)-äthylcarbonat (3) und Di-(N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl)-carbonat (4) (s. *Schema 1*).

¹⁾ 1. Mitt., s. [1].

Die Verbindungen **2** und **3** wurden in reiner Form aus dem Gemisch gewonnen und ihre Konstitutionen durch Elementaranalysen, IR.- und Massen-Spektren gesichert. **2** wurde bereits von *Signaigo & Adkins* [2] durch Hydrierung von 1,2-Diäthoxycarbonyl-pyrrolidin, aber nur in unreiner Form dargestellt, da es durch Destillation nicht vom Ausgangsprodukt abzutrennen war.

Im Massenspektrum von **2** verliert $M^+ = m/e$ 173 (3%) Wasser zu m/e 155 (1%). Durch Versetzen von **2** mit D_2O und wenig Methanol bis zur Auflösung und anschließendes Eindampfen stieg $M + 1 = m/e$ 174 relativ zu m/e 173, während sich das Isotopenverhältnis der Pike ($M^+ - H_2O$) (m/e 155/156) gegenüber nichtdeutერიertem **2** nicht veränderte. Diese Befunde erhärten die übrigen spektroskopischen Daten, die

Schema 1



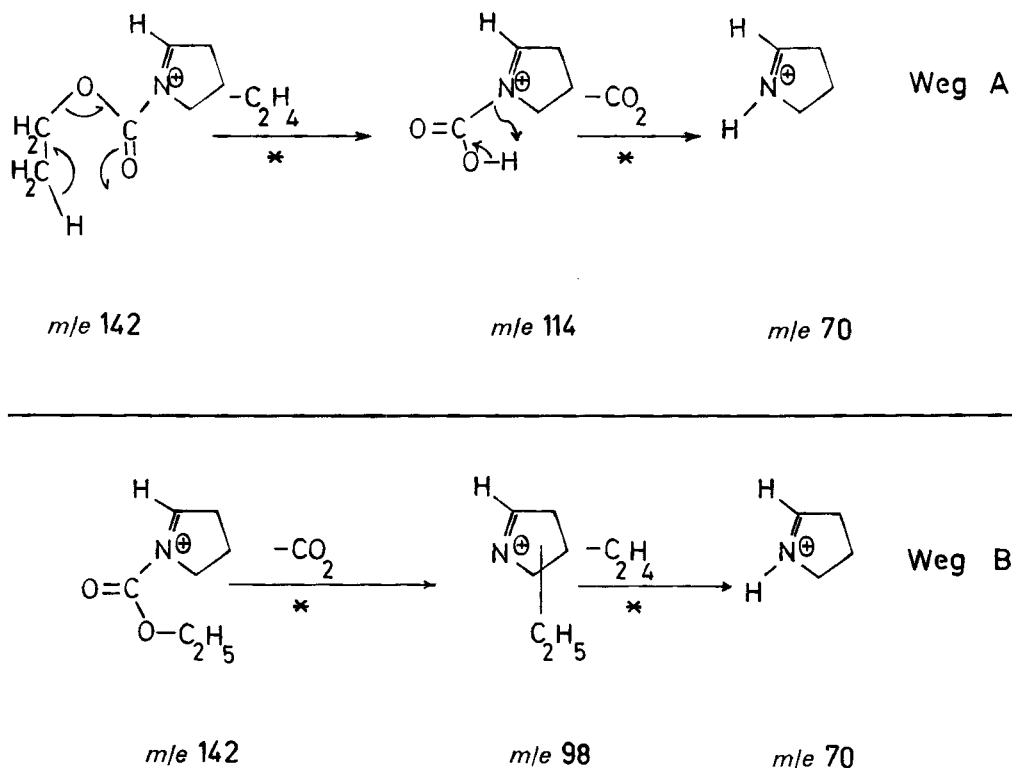
für eine freie Alkoholgruppe in **2** sprechen. Die markanteste Fragmentierung von **2** ist der Verlust der CH_2OH -Gruppe zu m/e 142 (86%). Der weitere Abbau von m/e 142 erfolgt auf zwei Wegen, wie DADI²⁾-Messungen im doppelfokussierenden Gerät

²⁾ Jetzt in der Fachliteratur geläufige Abkürzung für 'Direct Analysis of Daughter Ions'.

CH 5-DF und metastabile Pike im einfachfokussierenden CH 5 ergaben (s. *Schema 2*). Daneben tritt m/e 128 ($M^+ - \cdot\text{OC}_2\text{H}_5$; 5%) auf. Aus der Tatsache, dass das zu m/e 142 analoge Fragment m/e 128 im Spektrum von **12** (s.u.) kein C_2H_4 verliert, folgt, dass m/e 142 Äthen aus der Äthoxygruppe abspaltet.

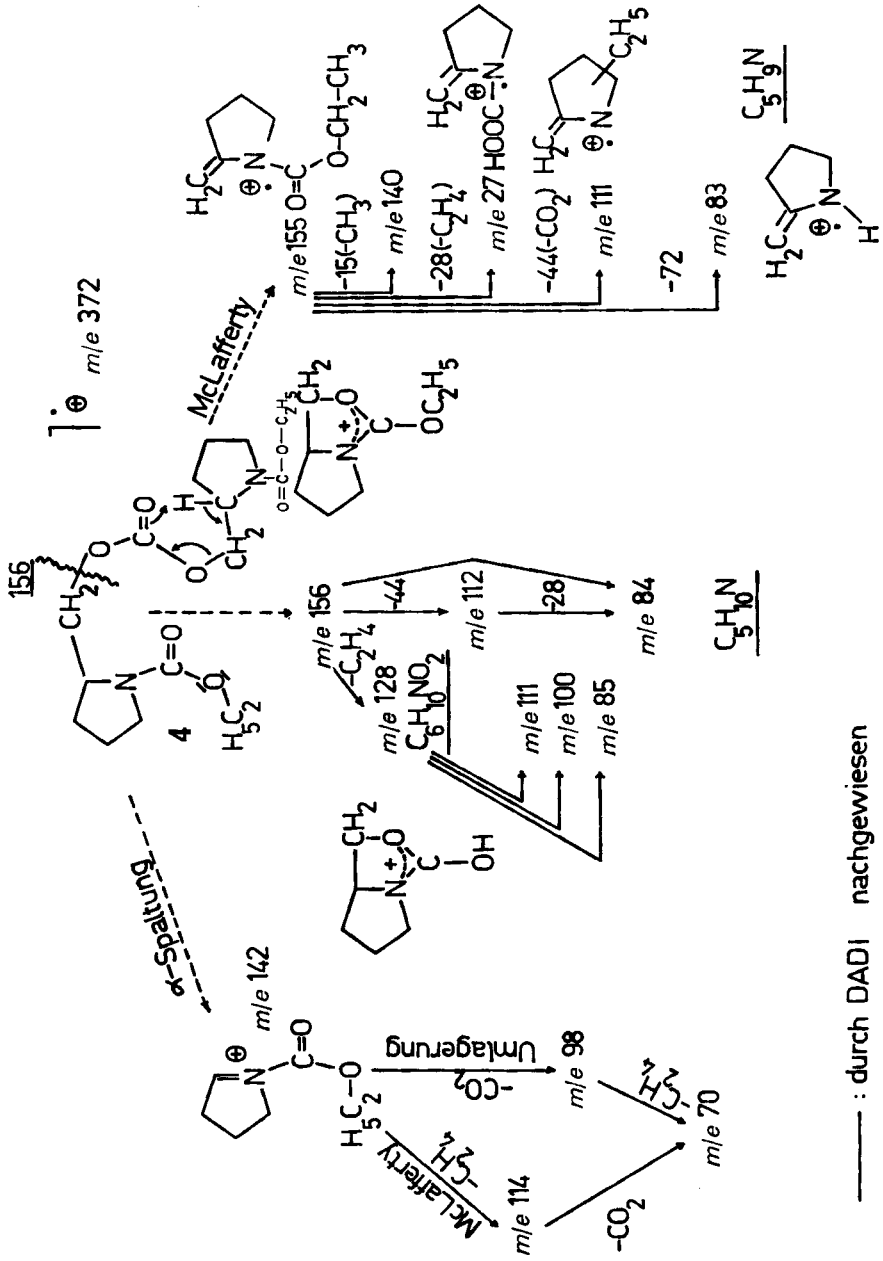
Produkt **3** zeigt ein M^+ von nur sehr geringer Intensität. Im Massenspektrum finden sich erwartungsgemäss eine Reihe der bereits bei **2** beobachteten Ionen wieder (m/e 142; 114; 70; 98). m/e 173 dürfte – analog der Ketenabsplattung bei N-Acylaminen – durch Verlust von $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$ (wahrscheinlich $\text{CO}_2 + \text{C}_2\text{H}_4$) entstehen, ein Ion geringer Intensität bei m/e 200 durch Verlust von $\cdot\text{OC}_2\text{H}_5$. Bezüglich der Fragmente m/e 156; 155; 128 und 84, siehe die Diskussion des Massenspektrums (MS.) von **4**.

Schema 2. Fragmentierungsverhalten von **2** nach Verlust von $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$



Produkt **4** war nach DC. und MS. durch eine Cl-haltige Substanz vom Mol.-Gew. 362/364 verunreinigt, von der es wegen Substanzmangel nicht abgetrennt werden konnte. Wir haben daher **4** durch Umsetzung von N-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (**2**) mit N,N'-Carbonyl-diimidazol nach *Staab* [3] gewonnen und die Identität der fraglichen Substanz mit dem authentischen Produkt durch DC., IR. und MS. gesichert. M^+ (m/e 372; 2%) verliert 45 M.E. ($\cdot\text{OC}_2\text{H}_5$) zu m/e 327 (ca. 1%), sowie 73 M.E. ($\cdot\text{CO-OC}_2\text{H}_5$) zu m/e 299 (ca. 2%). Durch α -Spaltung zum N entsteht der Basispek m/e 142, der (nach DADI-Analyse) weiter zu m/e 98 (50%), m/e 114 (18%) und m/e

Schema 3



— : durch DADI nachgewiesen

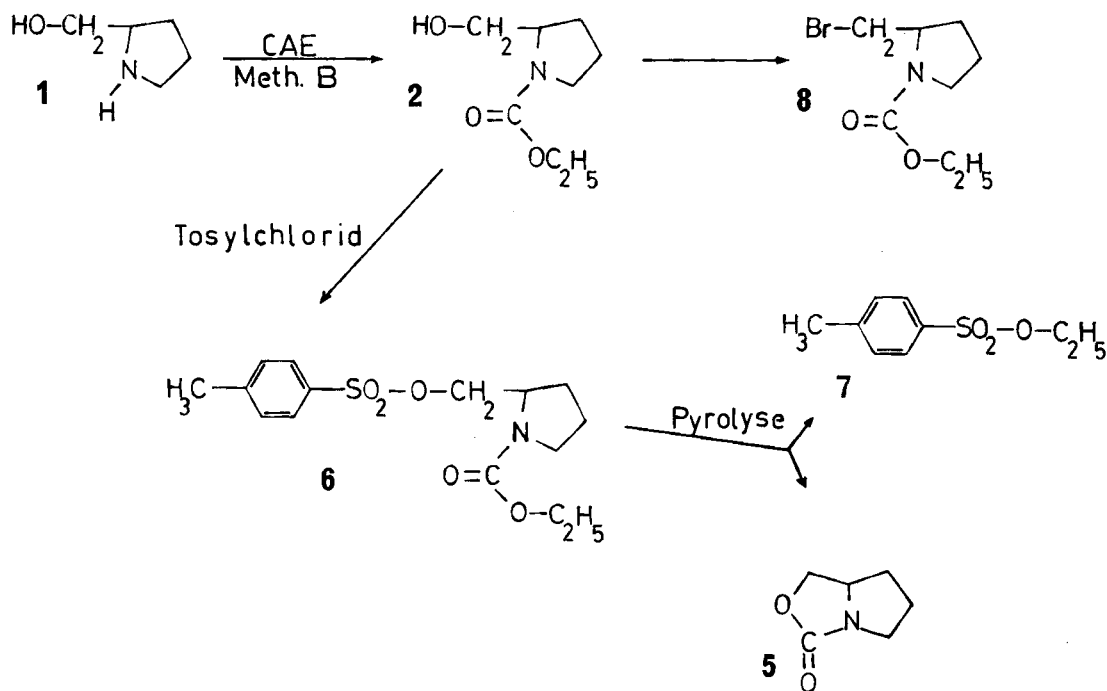
70 (84%) zerfällt. Formale β -Spaltung (zum N) in der Seitenkette (S_Ni -Cyclisierung [4]) führt zu m/e 156 (50%), während m/e 155 (64%) durch *McLafferty*-Umlagerung zu erklären ist (Schema 3).

Aus m/e 156 entstehen³⁾ m/e 128 (26%; $C_6H_{10}NO_2$), m/e 112 (8%) und m/e 84 (32%; $C_5H_{10}N$); m/e 83 (36%; C_5H_9N) entsteht aus m/e 155.

In der Absicht, eine höhere Ausbeute an N-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (**2**) zu erzielen, verseiften wir N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-äthylcarbonat (**3**) mit äthanolischer KOH. Wir erhielten (Schema 1) ein Gemisch aus **2** und einer Verbindung vom Mol.-Gew. 127 (**5**), das wir präparativ nicht trennen konnten. Aus einer gegenüber dem IR.-Spektrum von **2** zusätzlichen Bande bei 1773 cm^{-1} schlossen wir, dass Perhydro-pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3-on (**5**) als Verunreinigung von **2** vorlag.

Analyse im kombinierten Gas-Chromatograph/Massenspektrometer lieferte ein Massenspektrum von reinem **5**. Vom Molekel-Ion m/e 127 (93%) ausgehend, ist eine parallele Abspaltung von 28 M.E. (CO) und 30 M.E. (H_2CO ; durch DADI nachgewiesen) zu beobachten. Die dadurch entstandenen Fragmente m/e 97 (93%) bzw. m/e 99 (57%) zerfallen unter Abspaltung von 30 bzw. 28 M.E. zum Pyrrolin m/e 69 (Basispik). **5** erhielten wir auch durch Pyrolyse von N-Alkoxycarbonyl-L-prolinyl-arylsulfonsäureestern (s.u.).

Schema 4

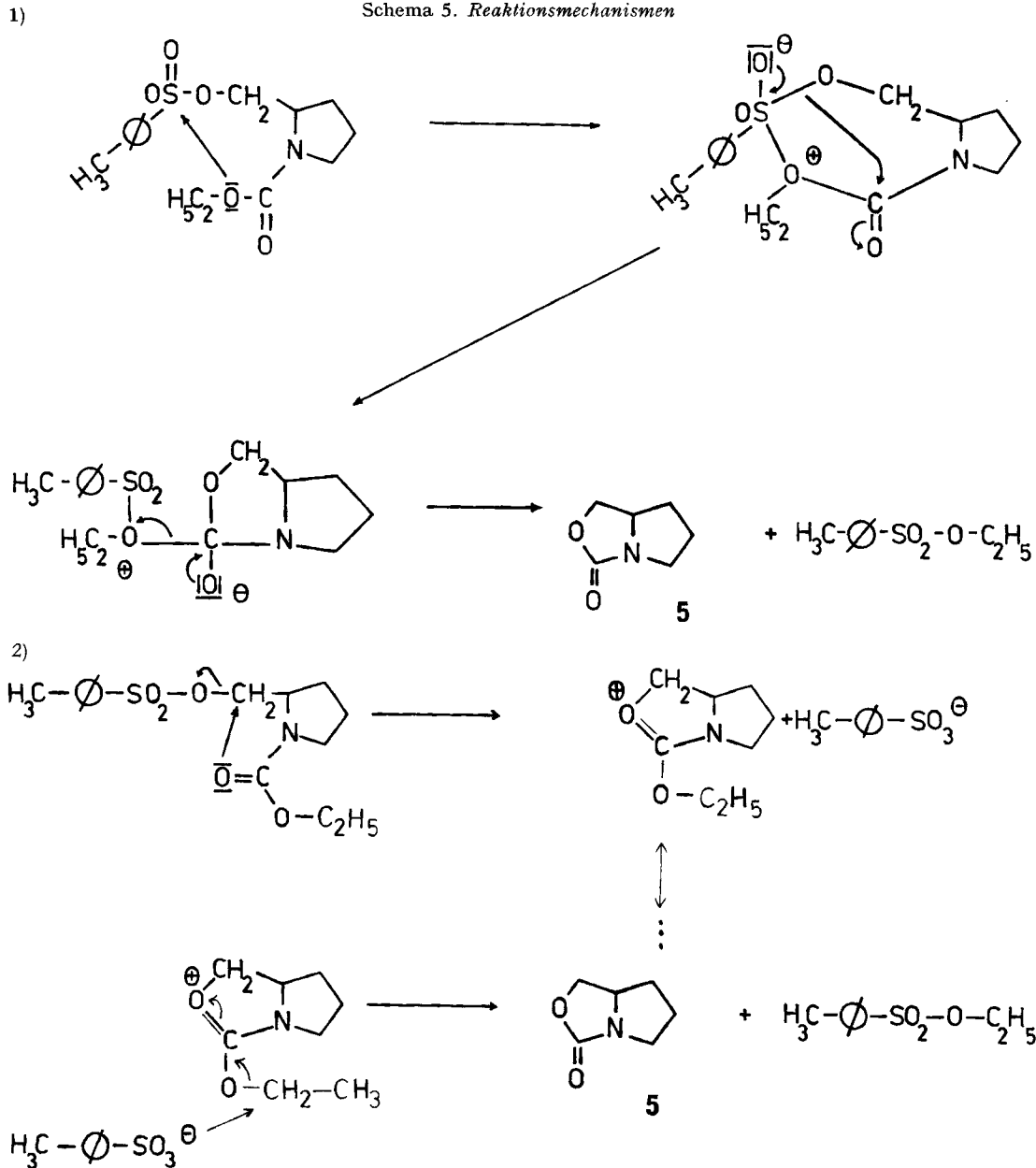


³⁾ Durch exakte Massenmessung gesicherte Ionen sind durch Angabe der Elementarzusammensetzung gekennzeichnet.

Unser Ziel, N-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (**2**) in guter Ausbeute zu erhalten, erreichten wir durch die Behandlung von L-Prolinol (**1**) mit CAE und Triäthylamin in wässrigem Aceton (Methode B).

Wir setzten das so erhaltene **2** mit 4-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin um und erhielten N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-tosylat (**6**). Das Massenspektrum von **6** ent-

Schema 5. Reaktionsmechanismen



spricht den bisherigen Beobachtungen: für die Pike m/e 155 (7%), 142 (100%), 114 (3%), 98 (12%) und 70 (35%), s. **2**; m/e 91 (17%; $C_7H_7^+$) stammt aus dem Tosylat-Rest; m/e 282 (14%) und 254 (4%) entstehen durch Abbau der Carbonat-Kette (Verlust von $C_2H_5O \cdot$ bzw. $C_2H_5O-CO \cdot$).

Beim Destillieren entstehen aus N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-tosylat (**6**) 4-Toluolsulfonsäureäthylester (**7**), der durch Vergleiche mit authentischem Material identifiziert wurde (IR., DC., Smp., MS.) und Perhydro-pyrrolo[1,2-c]oxazol-3-on (**5**).

Durch basenkatalysierte Umsetzung von L-Prolinol (**1**) mit Phosgen gelang es, das cyclische Urethan **5** zu synthetisieren. Diese Verbindung ist nach DC., IR. und MS. identisch mit der Verbindung vom Mol.-Gew. 127, die wir durch Pyrolyse von **6** bzw. durch alkalische Hydrolyse von **3** erhalten haben.

Folgende Reaktionsmechanismen können die Entstehung der Pyrolyse-Produkte aus N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-tosylat (**6**) erklären (Schema 5):

Charakteristisch für den Reaktionsmechanismus 1 sind der nucleophile Angriff auf die SO_2 -Gruppe und die *intramolekulare* Bildung des 4-Toluolsulfonsäure-äthylesters.

Der Angriff des Carbonyl-Sauerstoffatoms in einer S_Ni -Reaktion mit Tosylat als Abgangsgruppe (Reaktionsmechanismus 2) ist von vornherein wahrscheinlicher. Einen Hinweis auf diesen Mechanismus, bei dem 4-Toluolsulfonsäureäthylester in *intermolekularer* Reaktion entsteht, erhielten wir aus vergeblichen Versuchen, reines L-N-Äthoxycarbonyl-2-brommethyl-pyrrolidin (**8**, Schema 4) aus **2** durch Umsetzung mit Phosphortribromid in abs. Benzol herzustellen: **8** war massenspektroskopisch nachzuweisen ($C_8H_{14}BrNO_2$), aber die Elementaranalyse, die einen beträchtlich zu hohen C-Wert ergab, das IR.-Spektrum des Gemisches, das eine intensive Bande bei 1760 cm^{-1} neben der Urethanschwingung bei 1708 cm^{-1} zeigte, und das Massenspektrum, das den Molekularpik m/e 127 für **5** enthielt, wiesen auf eine Verunreinigung durch das cyclische Urethan **5** hin.

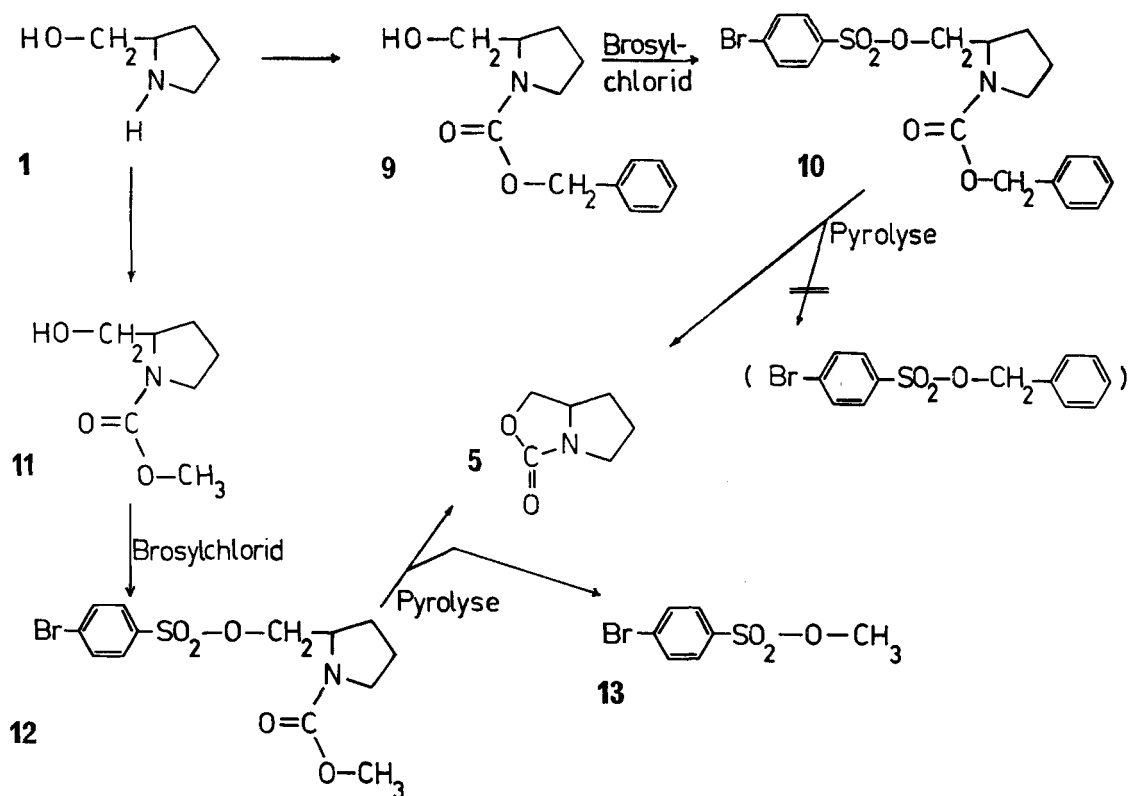
Zwischen den Mechanismen 1 und 2 sollte durch ein Kreuzungsexperiment entschieden werden⁴⁾:



Trifft Mechanismus 2 (*intermolekulare* Reaktion) zu, so sollten aus der Pyrolyse einer Mischung von **A** und **B**, ausser dem cyclischen Urethan **5**, $X-SO_2-O-Y$ und $U-SO_2-O-V$ durch *intermolekulare* Reaktion zwischen *gleichen* Molekeln, und $X-SO_2-O-V$ und $U-SO_2-O-Y$ durch *intermolekulare* Reaktion zwischen *verschiedenen* Molekeln entstehen. Die *intramolekulare* Bildung nach Mechanismus 1 von $U-SO_2-O-V$ aus **A** bzw. $X-SO_2-O-Y$ aus **B** muss ebenfalls erwogen werden, so dass eine teilweise Umsetzung nach diesem Mechanismus nicht ausgeschlossen werden kann.

⁴⁾ Untersuchungen mit ^{18}O -markierten Verbindungen sind geplant.

Schema 6



Als eine mögliche Komponente für den Kreuzungsversuch stellten wir N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat⁵⁾ (**10**) aus N-Benzoyloxycarbonyl-L-prolinol (**9**) [5] her. Bei der Pyrolyse des reinen **10** konnten wir nur **5** isolieren. Offensichtlich ist Benzylbrosylat [6] unter diesen Bedingungen nicht stabil. Damit ist **10** für unser Experiment nicht geeignet. Wir synthetisierten daher N-Methoxy-carbonyl-L-prolinol (**11**) nach Methode B und veresterten es mit Brosylchlorid in Pyridin zum N-Methoxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (**12**). Das Massenspektrum dieser Verbindung zeigt die erwarteten Molekel-Ionen m/e 377/379 (<1%). Eine Pik-Gruppe bei $M^+ - 31$ (m/e 346/348; <1%) entspricht der Abspaltung eines Methoxyl-Radikals, eine bei $M^+ - 59$ (m/e 318/320; <1%) der des Methoxycarbonyl-Restes. Bei m/e 250/252 (Methylbrosylat) (ca. 4%) beobachtet man ein Ionenpaar, das durch Eliminierung von **5** (127 M.E.) erklärbar ist. Die Fragmente m/e 219/221 (ca. 4%), 155/157 (9%) und die üblichen Aromaten-Fragmente sind dem Brosylat-Rest zuzuschreiben. Der Basispek m/e 128 entsteht durch α -Spaltung zum N ($C_6H_{10}NO_2$). Über seinen weiteren Zerfall gibt die DADI-Analyse Auskunft:

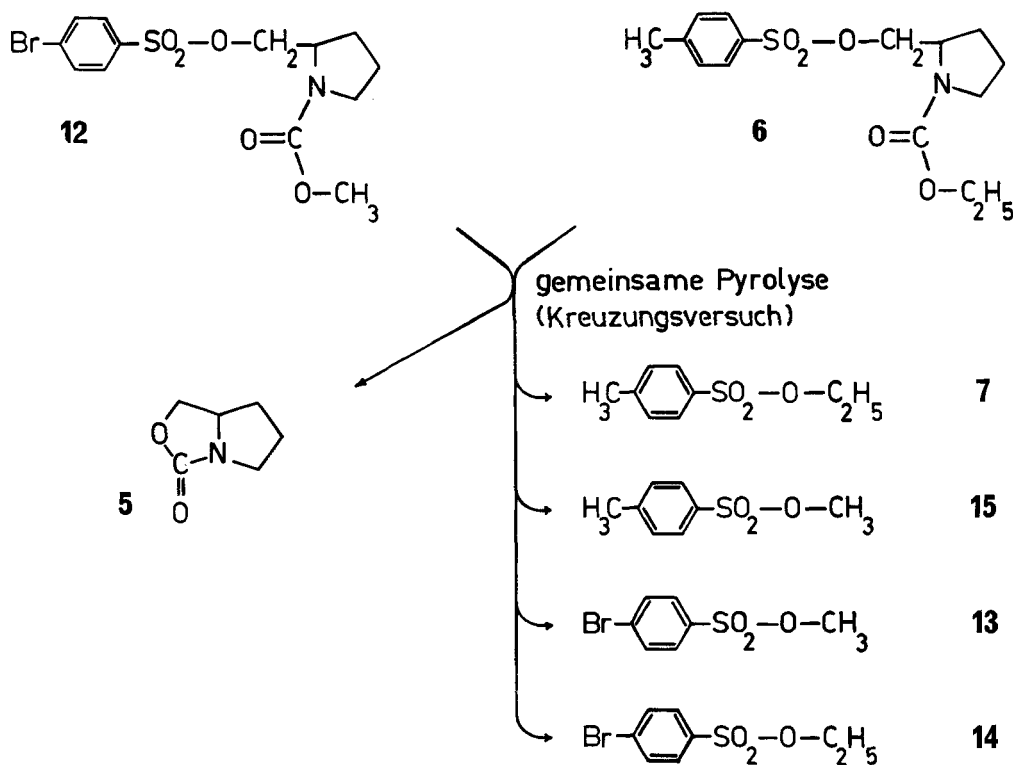
⁵⁾ Der Kürze halber verwenden wir die Ausdrücke Brosyl und Brosylat für *p*-Brombenzolsulfonyl- bzw. -sulfonat, obgleich sie nicht von der IUPAC aufgenommen worden sind.

Stamm-Ion	Folge-Ion	Verlust von
128	84	CO ₂
	69	·CO—OCH ₃
	59	Pyrrolin

m/e 127 (2%), das bereits oben erwähnt wurde, spaltet nach der DADI-Analyse als Hauptfragment 30 M.E. (Formaldehyd) ab.

N-Methoxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (**12**) wurde der Pyrolyse unterworfen. Wir konnten wie erwartet **5** und Methylbrosylat (**13**) [7] isolieren. Aus der Pyrolyse eines Gemisches äquimolarer Mengen von **6** und **12** isolierten wir **5** und ein durch DC. nicht trennbares Gemisch der Sulfonsäureester, das massenspektroskopisch untersucht wurde.

Schema 7



Es zeigte sich, dass alle vier nach Mechanismus 2 zu erwartenden Ester entstanden waren. Damit ist bewiesen, dass die Pyrolyse-Produkte, das cyclische Urethan **5** und die Arylsulfonsäureester (Methylbrosylat (**13**) [7], Mol.-Gew. 250/252; Äthylbrosylat (**14**) [8], Mol.-Gew. 264/266; Methyltosylat (**15**), Mol.-Gew. 186, und Äthyltosylat (**7**), Mol.-Gew. 200) zumindest teilweise intermolekular entstehen.

Für Mechanismus 2, bei dem die Art der Abgangsgruppe eine Rolle spielt, sprechen auch die Befunde, dass N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-acetat (**16**) und das ent-

sprechende Propionat (**17**) unzersetzt bei 120°/0,1 Torr destilliert werden können; N-Acetyl-L-prolinyl-acetat (**18**) [9] ist ebenfalls unzersetzt destillierbar, während sich das entsprechende Ditosylderivat **19** [10] in undefinierbarer Weise zersetzt.

Das Massenspektrum von **16** zeigt keine Besonderheiten: M^+ ist von geringer Intensität, Abbau der Seitenkette führt zu m/e 155 (10%) ($M - \text{CH}_3\text{COOH}$) und m/e

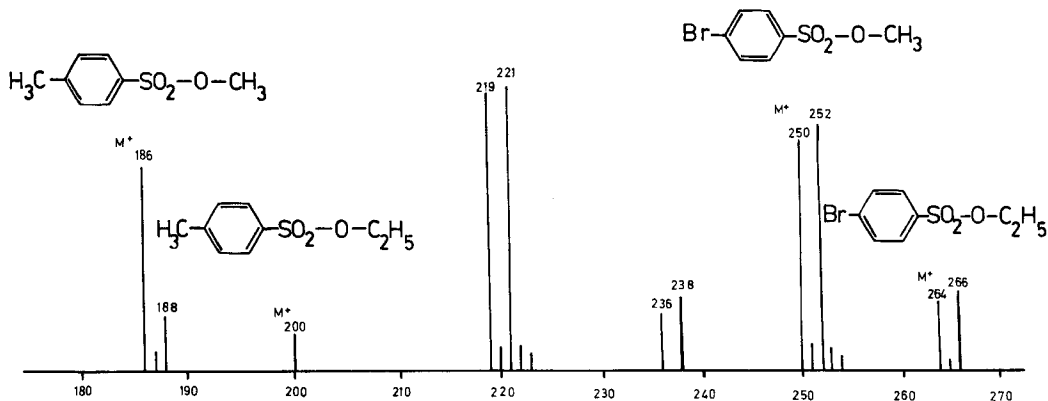
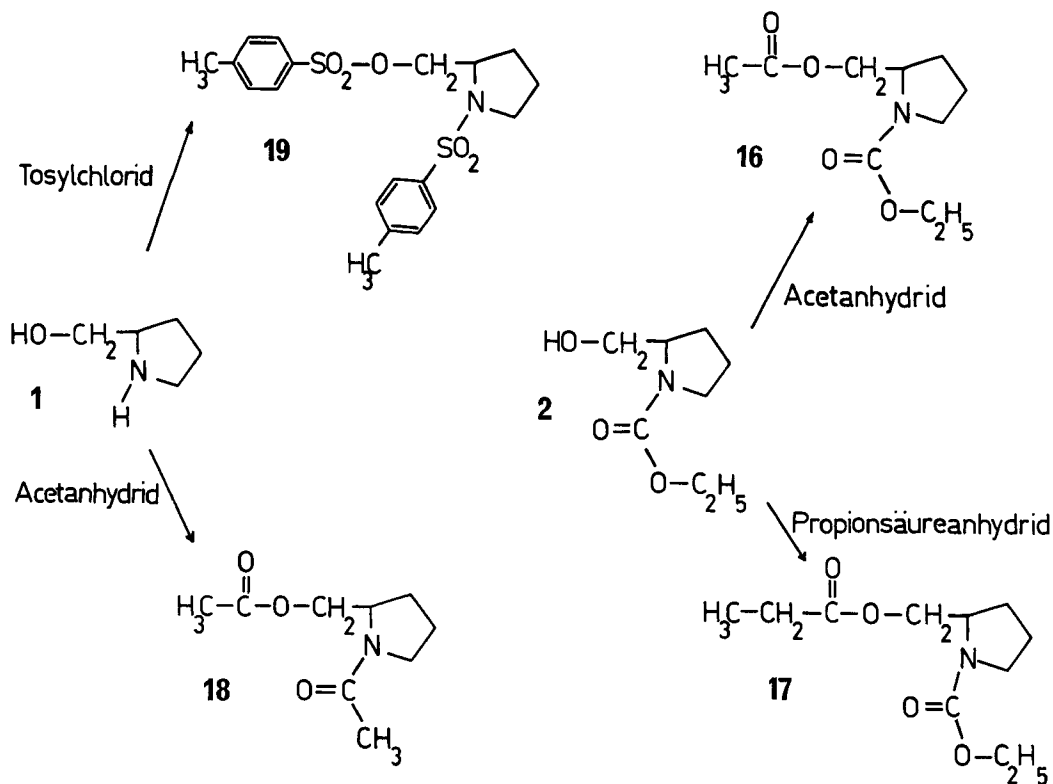
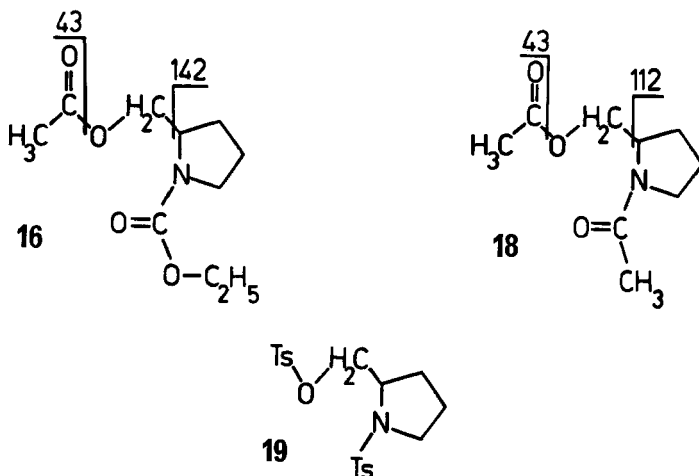


Fig. Massenspektrum des Sulfonsäureester-Gemisches aus der Reaktion **6** + **12**.

Schema 8



Schema 9



142 (65%), das, wie bereits beschrieben (3, 4), weiter zerfällt (m/e 114 (8%); 98 (20%); 70 (100%)). Betreffend eine mögliche Entstehung von m/e 128 (10%) siehe ebenfalls 3 und 4.

Das Propionat 17 zerfällt in vollkommen analoger Weise.

M^+ ist auch bei 18 von geringer Intensität. Abbau der Seitenkette führt zu m/e 43 (19%), 125 (10%; $M - \text{CH}_3\text{COOH}$) und 112 (25%; α -Spaltung), die beide nochmals Keten verlieren können (m/e 83 (5%) und 70 (100%)). Daneben wird $M - \text{COCH}_3$ (m/e 142, 1%, Acetylgruppe wahrscheinlich vom N abgespalten) beobachtet, ebenfalls gefolgt von Ketenabspaltung (m/e 100; 3%).

19 wird im Massenspektrometer folgendermassen fragmentiert:

$M^+ - (\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2)$	m/e 254 (2%) + m/e 155 (55%)
$M^+ - (\text{TsOH})$; <i>McLafferty</i>	m/e 237 (14%)
	↓ $-\text{SO}_2$ (vgl. [1])
	m/e 173 (ca. 1%)
$M^+ - (\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3\text{CH}_2)$; α -Spaltung	m/e 224 (100%)
C_7H_7^+ (m/e 91; 79%)	

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben. Die IR.-Spektren wurden mit dem Gerät *Beckman IR 10*, die Massenspektren mit dem *Varian MAT CH 5-DF* aufgenommen. Die spez. Drehungen wurden mit dem *Zeiss-Kreis-Polarimeter* ($\pm 0,01^\circ$) gemessen, die Smp. sind unkorrigiert angegeben. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium *M. Beller*, Göttingen (Deutschland), ausgeführt.

***N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (2) (Methode A).** 3 g L-Prolinol (1) [1] wurden in 15 ml Chloroform und 15 ml Äther gelöst, mit 85 ml 15proz. Kalilauge und langsam unter Aussenkühlung mit 12 ml Chlorameisensäureäthylester (CAE) versetzt. Anschliessend wurde der Kolben fest verschlossen, 2 Std. geschüttelt, erneut mit 30 ml 15proz. Kalilauge und 6 ml CAE 3 Std. geschüttelt und verschlossen über Nacht stehen gelassen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Schicht 2mal mit Chloroform/Äther 1:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

mit 2proz. Salzsäure und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand i.V. destilliert: Sdp. $160^\circ/15$ Torr; Ausbeute 3,2 g $[\alpha]_D^{20} = -54,6^\circ$ ($c = 13,306$, Chloroform).

$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (173,2) Ber. C 55,47 H 8,73% Gef. C 55,39 H 8,73%

N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-äthylcarbonat (**3**) und Di-(*N*-äthoxycarbonyl-L-prolinyl)-carbonat (**4**). Der Destillationsrückstand der Umsetzung von L-Prolinol (**1**) [1] mit CAE nach Methode A wurde im Kugelrohr destilliert:

3 geht bei 120° (Luftbadtemp.)/0,05 Torr über; Ausbeute 0,8 g.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (245,3) Ber. C 53,87 H 7,81% Gef. C 53,68 H 7,80%

4 destilliert bei 190° (Luftbadtemp.)/0,05 Torr.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ Mol.-Gew. Ber. 372,4 Gef. 372 (MS.)

Di-(*N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl)-carbonat (**4**). 1,7 g *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (**2**) und 0,8 g *N,N'*-Carbonyl-diimidazol [3] wurden bei 80° 1 Std. zusammengeschmolzen. Nach dem Erkalten wurde die Mischung mit Wasser versetzt, mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase über Na_2SO_4 getrocknet und abdestilliert. Das so erhaltene Öl destilliert im Kugelrohr bei 190° (Luftbadtemp.)/0,05 Torr; Ausbeute 0,9 g. $[\alpha]_D^{20} = -70,3^\circ$ ($c = 0,327$, Chloroform)

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$ (372,4) Ber. C 54,83 H 7,58% Gef. C 54,70 H 7,50%

Verseifung von *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-äthylcarbonat (**3**). Eine Lösung von 0,5 g **3** in 10 ml 0,5*N* äthanolischer KOH wurde 2 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, Äthanol weitmöglichst i.V. abgedampft, der wässrige Rückstand mehrmals mit Chloroform/Äther 1:1 extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 150 – 155° (Luftbadtemp.)/14 Torr destilliert. Ausbeute: 0,3 g eines Gemisches von **2** und **5**.

N-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (**2**) (Methode B). 4,5 g L-Prolinol [1] und 4,5 g Triäthylamin wurden in 20 ml 50proz. wässrigem Aceton gelöst, mit 4,5 ml CAE unter Aussenkühlung versetzt und 3 Std. gerührt. Nach Ansäuern mit verd. HCl wurde die Mischung 3mal mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt; der Rückstand destilliert im Kugelrohr bei 110° (Luftbadtemp.)/0,8 Torr; Ausbeute 5,9 g.

N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-tosylat (**6**). 0,7 g *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinol wurde in 2 ml Pyridin gelöst und bei 0° langsam mit 0,9 g 4-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Die Temperatur darf nicht über 20° steigen. Anschliessend wurde 3 Std. gerührt, über Nacht stehen gelassen, mit Wasser versetzt, 3 mal mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherphase mit 4proz. Salzsäure und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingengt. Es resultierte ein farbloses Öl, das chromatographisch nicht rein war und sich beim Destillieren zersetzte. Es wurde deshalb durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel PF₂₅₄ Merck 7747; Laufmittel: Benzol/Aceton/Methanol 85:13:2; Laufstrecke 2×15 cm). Die im UV.-Licht (254 nm) sichtbare Zone wurde abgetragen und mit Methanol extrahiert. Nach Verdampfen des Methanols i.V. wurde der Rückstand mit Benzol aufgenommen, die benzolische Lösung durch ein Hartfilter filtriert und das Lösungsmittel i.V. abgezogen. Der kristalline Rückstand wurde aus Äther umkristallisiert: Smp. 38° ; Ausbeute 0,7 g. $[\alpha]_D^{20} = -48,7^\circ$ ($c = 3,900$, Chloroform)

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ (327,4) Ber. C 55,03 H 6,47% Gef. C 55,12 H 6,46%

Pyrolyse von *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-tosylat (**6**). 0,6 g **6** wurde bei 155° (Luftbadtemp.)/15 Torr im Kugelrohr destilliert. Es entstanden zwei Substanzen, die durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel PF₂₅₄ Merck 7747; Laufmittel: Benzol/Aceton/Methanol 85:13:2; Laufstrecke: 2×15 cm) getrennt wurden (Aufarbeitung wie bei **6**). Die Substanz mit dem höheren Rf-Wert wurde als Äthyltosylat (**7**) (Smp. 32° , IR., MS., DC.) identifiziert, die Substanz mit dem niedrigeren Rf-Wert erwies sich als **5** (Detektion mit Dragendorff's Reagenz durch Besprühen am Plattenrand).

Perhydro-pyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3-on (**5**). 2 g L-Prolinol [1] und 4 g Pyridin wurden in 50 ml Toluol gelöst, im Eisbad mit 10 g einer 20proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt, eine Std. im Eisbad und anschliessend 2 Std. bei Zimmertemp. stehen gelassen. Überschüssiges Phosgen wurde durch Einblasen von N_2 entfernt. Das Gemisch wurde mit Eis versetzt, mit verd. HCl

angesäuert, 3mal mit Äther ausgeschüttelt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel i.V. abgedampft und der Rückstand durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (Kieselgel PF_{254} Merck 7747; Laufmittel: Benzol/Aceton/Methanol 85:13:2; Laufstrecke 2×15 cm; Aufarbeitung wie bei 6). Anschliessend wurde bei 120° (Luftbadtemp.)/12 Torr im Kugelrohr destilliert; Ausbeute 0,3 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35,1^\circ$ ($c = 0,702$, Chloroform).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$ Ber. C 56,68 H 7,14% Mol.-Gew. 127,1 Gef. C 56,39 H 7,13% Mol.-Gew. 127 (MS.)

N-Benzyloxycarbonyl-L-prolinol (9) [5]. 4,5 g L-Prolinol [1] und 4,5 g Triäthylamin wurden in 20 ml Aceton und 10 ml Wasser gelöst, mit 13 ml 50proz. Chlorameisensäurebenzylester-Lösung in Toluol unter Aussenkühlung versetzt und 4 Std. gerührt. Aufarbeitung entsprechend Methode B, Destillation im Kugelrohr bei 160° (Luftbadtemp.)/0,8 Torr; Ausbeute 5,7 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41,3^\circ$ ($c = 7,414$, Chloroform)

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (235,3) Ber. C 66,37 H 7,28% Gef. C 66,56 H 7,32%

N-Benzyloxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (10). 2 g 9 [5] wurden in 2 ml Pyridin gelöst und bei 0° langsam mit 3 g 4-Brosylchlorid versetzt. Weiter wurde wie bei 6 verfahren. Kristalle aus Äther; Ausbeute 2,4 g. Smp. 47° . $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32,1^\circ$ ($c = 1,680$, Chloroform).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrNO}_5\text{S}$ (454,3) Ber. C 50,23 H 4,44% Gef. C 50,40 H 4,44%

Pyrolyse von *N*-Benzyloxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (10). 1 g 10 wurde bei 120° (Luftbadtemp.)/0,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Aus dem Destillat wurde nur 5 isoliert.

N-Methoxycarbonyl-L-prolinol (11). 4,5 g L-Prolinol [1] und 4,5 g Triäthylamin wurden in 20 ml 50proz. wässrigem Aceton gelöst, bei 0° mit 3,9 ml vorgekühltem Chlorameisensäuremethylester unter Kühlung versetzt und 3 Std. gerührt. Aufarbeitung entsprechend Methode B, Destillation im Kugelrohr bei 105° (Luftbadtemp.)/0,9 Torr; Ausbeute 4,8 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58,6^\circ$ ($c = 8,810$, Chloroform).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (159,2) Ber. C 52,82 H 8,23% Gef. C 52,66 H 8,18%

N-Methoxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (12). 1,6 g 11 wurden in 4 ml Pyridin gelöst und bei 0° langsam mit 2,7 g 4-Brosylchlorid versetzt. Weiter wurde wie bei 6 verfahren. Kristalle aus Äther, Smp. 68° ; Ausbeute 2,9 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = -38,1^\circ$ ($c = 5,115$, Chloroform).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5\text{S}$ (378,2) Ber. C 41,28 H 4,26% Gef. C 41,40 H 4,28%

Pyrolyse von *N*-Methoxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (12). 1 g 12 wurde bei 120° (Luftbadtemp.)/0,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Es entstanden zwei Substanzen, die durch präparative DC. getrennt wurden (Kieselgel PF_{254} Merck 7747; Laufmittel: Benzol/Aceton 8:2; Aufarbeitung wie bei der Pyrolyse von 6). Die Substanz mit dem höheren Rf-Wert wurde als Methylbrosylat (13) [7] identifiziert (Smp., DC., IR.), die Substanz mit dem niedrigeren Rf-Wert erwies sich als 5.

Gemeinsame Pyrolyse von 6 und 12 (Kreuzungsversuch). *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-tosylat (6) und *N*-Methoxycarbonyl-L-prolinyl-brosylat (12) wurden gemeinsam bei 120° (Luftbadtemp.)/0,5 Torr im Kugelrohr destilliert. Durch DC. (Kieselgel PF_{254} Merck 7747; Laufmittel: Benzol/Aceton 8:2) und Eluieren mit Aceton (um Umesterungen zu vermeiden) konnten die Rf-Wert-gleichen Sulfonsäureester von 5 abgetrennt werden. Das Massenspektrum des Ester-gemisches ist im theoret. Teil besprochen.

N-Acetyl-L-prolinyl-acetat (18) [9]. 18 wurde aus 2 g L-Prolinol [1] und 10 ml Acetanhydrid dargestellt und im Kugelrohr bei 130° (Luftbadtemp.)/1–2 Torr destilliert; Ausbeute 2,8 g. Smp. $52\text{--}53^\circ$ (aus Petroläther). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -66,7^\circ$ ($c = 1,876$, Chloroform).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (185,2) Ber. C 58,36 H 8,16% Gef. C 58,20 H 8,24%

N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-acetat (16). 1 g *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (2) wurde in 5 ml Acetanhydrid gelöst und mit 0,5 ml Pyridin 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde mit Eiswasser zerstört und die Mischung 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingedampft. Das ölige Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 140° (Luftbadtemp.)/14 Torr destilliert; Ausbeute 0,9 g. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53,2^\circ$ ($c = 4,583$, Chloroform).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (215,3) Ber. C 55,80 H 7,96% Gef. C 55,94 H 8,02%

N-Äthoxycarbonyl-L-prolinyl-propionat (**17**) wurde in Analogie zu **16** aus 1,7 g *N*-Äthoxycarbonyl-L-prolinol (**2**), 10 ml Propionsäureanhydrid und 1 ml Pyridin hergestellt und im Kugelrohr bei 130° (Luftbadtemp.)/11 Torr destilliert; Ausbeute 1,5 g. $[\alpha]_D^{20} = -52,0$ ($c = 5,388$, Chloroform).

$C_{11}H_{19}NO_4$ (229,3) Ber. C 57,63 H 8,35% Gef. C 57,63 H 8,35%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Wiegrebe, U. P. Schlunegger & E. G. Herrmann, *Pharmac. Acta Helv.*, im Druck.
- [2] F. K. Signaigo, H. Adkins, *J. Amer. chem. Soc.* **58**, 709 (1936).
- [3] H. A. Staab, *Liebigs Ann. Chem.* **609**, 75 (1957).
- [4] Vgl. H. Bosshart & M. Hesse, *Angew. Chem.*, im Druck.
- [5] Ed. Sandrin, R. A. Boissonnas, *Helv.* **49**, 76 (1965).
- [6] V. J. Shiner, Jr., M. W. Rapp & H. R. Pinnick, Jr., *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 232 (1970).
- [7] F. Krafft & A. Roos, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **25**, 2260 (1892).
- [8] M. S. Morgan & L. H. Cretcher, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 375 (1948).
- [9] Vgl. F. P. Doyle, M. D. Mehta, G. S. Sach, R. Ward & P. S. Shermann, *J. chem. Soc.* **1964**, 578.
- [10] P. Karver & K. Ehrhardt, *Helv.* **34**, 2202 (1951).

35. Die Hysterese der Adsorptions- und Desorptionsisothermen an porösen Silicagelen und Aluminiumoxiden

von Hans Wolfgang Kohlschütter¹⁾, Madeleine Lüscher und Rudolf Signer
aus dem Institut für organische Chemie der Universität Bern

(25. IX. 73)

Summary. In selected groups of amorphous silica gels and finely crystalline aluminium oxides, hysteresis loops between the adsorption- and desorption isotherms of water were determined. The total volumes of the pore systems were analysed with the aid of the differential quotients of the hysteresis loops. In the *group of silica gels* relationships will be demonstrated between the precipitation of polysilicid acids and the distribution of the pore volume in the xerogels. In the *group of aluminium oxides* the influence of sintering at high temperatures on the distribution of the pore volume will be described.

The hysteresis loops and *especially the differential quotients* distinctly differentiate specific properties of the used materials with their variables pore systems.

An apparatus was used which recorded weights of water (= volumes and volume differences) with high sensitivity over the entire range $p/p_0 = 0$ to 0,95. The appearance of hysteresis according to the fundamental theory was a sign that in this range adsorption and desorption of the liquid phase water took place in mesopores.

Poröse Silicagele und Aluminiumoxide [1] gehören zu den Sorptionsmitteln der Chromatographie [1]. Ihre «chromatographische Aktivität» wird empirisch durch Beladung der Gerüstsubstanz mit Wasser abgestuft [2]. Unabhängig von den speziellen Anwendungen in der Chromatographie bestehen folgende allgemeine Fragen:

- 1) wie verteilt sich zugesetztes Wasser in diesen porösen Stoffen;
- 2) welche Informationen liefern Hysterese-Schleifen der Ad- und Desorptionsisothermen für Wasser über die Gerüstsubstanzen und über die Hohlraumssysteme dieser hydrophilen Stoffe?

¹⁾ Postanschrift: H. W. Kohlschütter, Technische Hochschule, Darmstadt.