

K. E. Schulte, J. Reisch und M. Plener\*)

 $\Delta^1$ -Pyrroline aus Alkinyl-hydantoinen

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Eingegangen am 7. August 1969)

$\alpha$ -Amino-hexin-(5)-carbonsäuren (II) lassen sich nicht durch alkalische bzw. saure Hydrolyse aus 5-Butinyl-hydantoinen (I) darstellen. Nach kürzerer Einwirkungszeit ( $2\frac{1}{2}$  bis 5 Std.) von 15proz. HCl erfolgt Wasseranlagerung an die Dreifachbindung, es entstehen Oxoalkyl-hydantoinen (IV). Mit stärkerer Salzsäure (25%) und längerer Einwirkung entstehen Pyrrolin-carbonsäuren (III). Letztere treten auch dann auf, wenn die Butinyl-hydantoinen mit Barytlauge bei  $150^\circ$  (15 atü) verseift werden. Propinyl-cycloalkanspirohydantoinen (VII) verhalten sich bei saurer Hydrolyse gleich; es bilden sich Cycloalkano-pyrrolin-carbonsäuren (IX).

 $\Delta^1$ -Pyrrolines from Alkinyl-hydantoin

$\alpha$ -Amino-5-hexyne carboxylic acids (II) cannot be synthesized from 5-butynyl-hydantoin by alkaline or acidic hydrolysis. After a shorter reaction time ( $2\frac{1}{2}$  to 5 hours) with approximately 15% hydrochloric acid, addition of water to the triple bond takes place resulting in oxoalkyl-hydantoin (IV). Pyrroline carboxylic acids (III) are formed under the action of stronger hydrochloric acid (about 25%) during a longer reaction time. These reaction products are also obtained if the butynyl-hydantoin is saponified by barium hydroxide at  $150^\circ$  C (220 p. s. i.). Propynyl-cycloalkyl-spiro-hydantoin (VII) show the same behaviour towards acidic hydrolysis; cycloalkyl-pyrroline carboxylic acids (IX) are formed.

Es konnte früher gezeigt werden<sup>1)</sup>, daß sich 1-Propinylbarbitursäuren dann zu Oxazolinylluracilen cyclisieren lassen, wenn sie am C-5 monosubstituiert sind. Dagegen gehen 3- bzw. 5-Propinyl-hydantoin analoge Ringschlußreaktionen nicht ein<sup>1)</sup>. 5-Alkyl- (bzw. Aryl)-5-butinyl-hydantoinen (I), die nach Bucherer<sup>2)</sup> und Bergs<sup>3)</sup> in guten Ausbeuten aus Alkinonen erhalten werden, sollten sich zu  $\alpha$ -Amino-alkin-carbonsäuren (II), die in jüngster Zeit in Pflanzen aufgefunden wurden<sup>4)</sup>, verseifen lassen.

Bei der alkalischen Hydrolyse mit  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  bei  $100^\circ$  trat keine Veränderung der Ausgangssubstanz ein. Erst beim Erhitzen auf  $150^\circ$  bei 15 atü<sup>5)</sup> entstanden neue

\*) Aus der Dissertation M. Plener, Münster 1969.

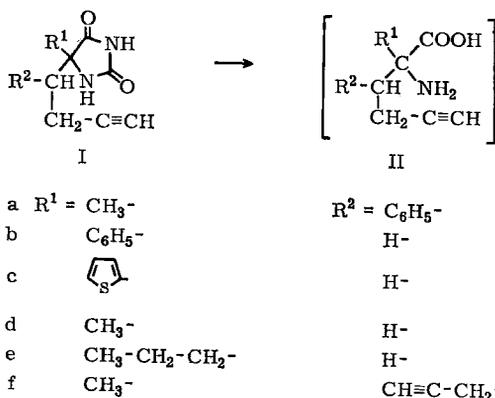
1) K. E. Schulte, J. Reisch und M. Sommer, Arch. Pharmaz. 299, 107 (1966).

2) H. T. Bucherer und V. A. Lieb, J. prakt. Chem. 141, 5 (1934).

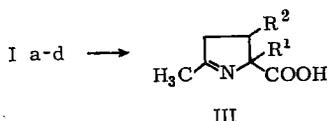
3) H. Bergs, D. P. 566094 (1929); ref. C. A. 27, 1001 (1933).

4) May-Lin Sung, L. Fowden, D. S. Millington und R. C. Sheppard, Phytochemistry 8, 7, 1227 (1969).

5) J. Weichel, J. Hodrová und L. Bláha, Collect. czechoslov. chem. Commun. 31, 1323 (1966).



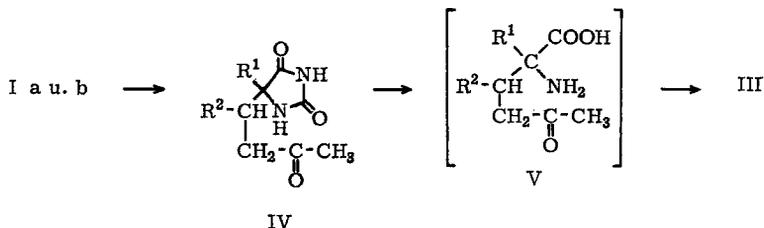
Verbindungen, und zwar Pyrrolin-5-carbonsäuren (III), die als gut wasserlösliche Hydrochloride isoliert werden konnten.



Die Substanzen nehmen bei der Hydrierung 1 Mol  $\text{H}_2$  auf und gehen in Pyrrolidin-derivate über, wobei sich durch Auftreten eines zweiten asymmetrischen C-Atoms Diastereomere bilden. III b nimmt insgesamt 4 Mol  $\text{H}_2$  auf; es entsteht 5-Methyl-2-cyclohexyl-pyrrolidin-2-carbonsäure-hydrochlorid. Das entsprechende Hydantoin Ib nimmt unter gleichen Bedingungen 5 Mol  $\text{H}_2$  auf; man erhält 5-Butyl-5-cyclohexyl-hydantoin. – Die Carboxyl-Gruppe der Pyrrolin-5-carbonsäure-hydrochloride läßt sich mit Diazomethan verestern, wie an III a gezeigt werden konnte.

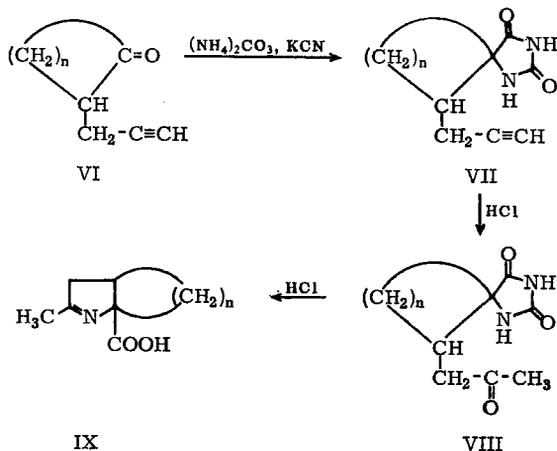
Die Pyrrolincarbonsäuren zeigen im IR-Spektrum typische Banden bei  $3380\text{--}3485\text{ cm}^{-1}$  (OH-),  $1730\text{--}1746\text{ cm}^{-1}$  (C=O-) und  $1670\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$  (C=N-Schwingung); letztere Bande fehlt in den Pyrrolidin-Derivaten. In den NMR-Spektren ist das Singulett der Methylgruppe am C-2 infolge der C=N-Doppelbindung nach tieferem Feld verschoben und liegt bei  $\delta = 2,50\text{--}2,55\text{ ppm}$ . Nach Hydrierung wird das Signal der Methylgruppe durch das Nachbarproton in ein Duplett aufgespalten, das bei  $\delta = 1,32\text{--}1,55\text{ ppm}$  liegt. Die diastereomeren Pyrrolidinderivate sind z. T. in den NMR-Spektren durch das Auftreten zweier Dupletts mit geringer unterschiedlicher chemischer Verschiebung gekennzeichnet. Die Massenspektren der Pyrrolin- und der Pyrrolidin-Derivate geben fast ausnahmslos keinen Molpeak. Die größten m/e-Werte zeigten die Peaks für M-44 ( $-\text{CO}_2$ ) und M-45 ( $-\text{CO}_2$  und -H), wobei letzterer häufig den Basispeak darstellt.

Auch der Versuch durch saure Hydrolyse aus Alkinyl-hydantoinen (I)  $\alpha$ -Aminoalkin-carbonsäuren (II) darzustellen schlug fehl. Es entstehen nach kürzerem Erhitzen durch Wasseranlagerung an die Dreifachbindung Ketone (IV), die als 2,4-Dinitrophenylhydrazone charakterisiert wurden.



Bei längerer Einwirkung der HCl auf I sinkt die Ausbeute an IV; es entstehen ebenfalls Pyrrolincarbon-säuren (III). Als Zwischenstufe ist eine Amino-keto-carbon-säure (V) anzunehmen, die unter Ausbildung einer C=N-Doppelbindung spontan Wasser abspaltet.

Setzt man in die Reaktion nach *Bucherer-Bergs* 2-Propinylcycloalkanone (VI) ein, so erhält man Propinyl-cycloalkan-spiro-hydantoin (VII), die sich in stark saurem Milieu in gleicher Weise wie die 5-Butinyl-hydantoin (I) verhalten.



a n = 3

b n = 4

Nach kürzerer Reaktionszeit entstehen vorwiegend Oxoalkylcycloalkan-spiro-hydantoin (VIII), nach längerer Einwirkung der HCl Cycloalkano-pyrroline-carbon-säuren (IX), die wie III als Basen nicht kristallin und unbeständig sind<sup>6-8</sup>, jedoch als Hydrochloride isoliert werden können. Sie nehmen 1 Mol H<sub>2</sub> auf und in ihren IR-, NMR- und Massenspektren entsprechen sie in den charakteristischen Merkmalen denen der Pyrroline-carbonsäuren (III).

<sup>6</sup>) H. J. Vogel und B. D. Davis, J. Amer. chem. Soc. 74, 109 (1952).

<sup>7</sup>) E. Adams und A. Goldstone, J. biol. Chemistry 235, 3492 (1960).

<sup>8</sup>) K. Schlögl, Mh. Chem. 89, 377 (1958).

## Beschreibung der Versuche

A. Alkynyl-hydantoine nach *Bucherer-Bergs*

0,02 Mol der Alkynyl-carbonyl-Verbindung werden mit 0,08 Mol  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  und 0,04 Mol KCN in 50 ml 50proz. Äthanol auf dem Wasserbad unter Rühren mehrere Std. auf 60° erwärmt; schwerlösliche Reaktionsprodukte fallen z. T. schon aus. Die Lösung wird anschließend eingeeengt. Scheidet sich das Umsetzungsprodukt nicht ab, wird die Lösung zur Abtrennung von nicht umgesetzten Keton einer Wasserdampfdestillation unterworfen und anschließend durch Ansäuern mit konz. HCl das krist. Alkynylhydantoin abgeschieden.

**Hydrierung:** Das Alkynylhydantoin wird in Methanol gelöst und in Gegenwart einer geringen Menge Pd/CaCO<sub>3</sub>-Katalysator bei Raumtemperatur mit H<sub>2</sub> gesättigt.

**3-Methyl-alkynyl-hydantoine:** 0,01 Mol des Alkynyl-hydantoin wird in 10 ml 7proz. KOH gelöst und bei R. T. unter Rühren 0,012 Mol Dimethylsulfat zugetropft. Es fällt das 3-Methyl-alkynyl-hydantoin aus. Wird die doppelte molare Menge Dimethylsulfat zu der alkalischen Lösung des Hydantoin zugesetzt, entsteht ein Gemisch aus Monomethyl- und Dimethyl-alkynyl-hydantoin, das präp. dc aufgetrennt wird.

## 5-Methyl-5-[1-phenyl-butin-(3)-yl]-hydantoin (Ia)

15 g (0,087 Mol) 4-Phenyl-hexin-(1)-on-(5) <sup>a</sup>) ergaben nach 3stdg. Reaktionszeit 18,1 g (86% d. Th.) Ia, das aus zwei Diastereomeren mit unterschiedlicher Löslichkeit besteht.

Ia' Schwerlösliches Diastereomer, Schmp.: 282—285° (Äthanol).

Ia'' Leichtlösliches Diastereomer, Schmp.: 182—184° (Wasser).

C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (242,3)	Ber.: C 69,40	H 5,83	N 11,56
	Gef.: C 68,77	H 5,84	N 11,88

**Hydrierung:** 480,5 mg Ia'.

Ber.: 88,7 ml, Gef.: 86,8 ml (0°, 760 Torr)

**Ausbeute:** 410 mg (83,8% d. Th.) 5-Methyl-5-(1-phenyl-butyl)-hydantoin. Schmp. 273 bis 275°.

C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (246,3)	Ber.: C 68,27	H 7,37	N 11,37
	Gef.: C 67,63	H 7,28	N 11,67

**Methylierung:** 2 g (8,26 mMol) Ia'' ergaben mit der äquimol. Menge Dimethylsulfat 1,1 g (52% d. Th.) 3,5-Dimethyl-5-[1-phenyl-butin-(3)-yl]-hydantoin. Schmp. 185—186° (Aceton/Wasser).

C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (256,3)	Ber.: C 70,29	H 6,29	N 10,93
	Gef.: C 70,17	H 6,17	N 11,09

1 g (4,15 mMol) Ia'' wurde in alkalischer Wasser-Methanol-Lösung mit der zehnfachen mol. Menge Dimethylsulfat in der Siedehitze umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und in 10 ml Aceton aufgenommen. Diese Lösung wurde präp. dc auf 10 Platten (20 × 20 cm) aufgetrennt; Adsorbens Kieselgel G<sub>T</sub> 254, Schichtdicke 2 mm, Fließmittel CHCl<sub>3</sub>-Aceton 9 : 1, Detektion UV-Lampe und KMnO<sub>4</sub>-Lösung. Die Zone mit dem größten Rf-Wert wurde mit Aceton eluiert und ergab 0,7 g (62,7% d. Th.) 1,3,5-Trimethyl-5-[1-phenyl-butin-(3)-yl]-hydantoin. Schmp. 122—123° (Äthanol/Wasser).

C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (270,3)	Ber.: C 71,09	H 6,71	N 10,36
	Gef.: C 72,73	H 6,66	N 10,00

<sup>a</sup>) J. Reisch, Arch. Pharmaz. 298, 597 (1965).

## 5-[Butin-(3)-yl]-5-phenyl-hydantoin (Ib)

Aus 15 g (0,095 Mol) 5-Phenyl-pentin-(1)-on-(5)<sup>10</sup> wurden nach 8stdg. Reaktionszeit 15,6 g (72,5 d. Th.) Ib erhalten. Schmp. 147—150° (Wasser).

$C_{13}H_{12}N_2O_2$  (228,2) Ber.: C 68,41 H 5,30 N 12,27  
Gef.: C 67,22 H 5,51 N 11,96

Hydrierung: 362 mg Ib.

Ber.: 71 ml, Gef.: 69,3 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 290 mg (78,8% d. Th.) 5-Butyl-5-phenyl-hydantoin. Schmp. 204—208° (Lit.<sup>11</sup>) 149,2 mg Ib in Eisessig, Katalysator PtO<sub>2</sub>.

Ber.: 73,5 ml, Gef.: 70,2 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 100 mg (64,2% d. Th.) 5-Butyl-5-cyclohexyl-hydantoin. Schmp. 206—208° (Äthanol/Wasser).

$C_{13}H_{22}N_2O_2$  (238,3) Ber.: C 65,51 H 9,31 N 11,76  
Gef.: C 65,90 H 9,31 N 11,07

Methylierung: 2 g (8,75 mMol) Ib ergaben 1,9 g (89,6% d. Th.) 3-Methyl-5-[butin-(3)-yl]-5-phenyl-hydantoin. Schmp. 148—149° (Wasser).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$  (242,3) Ber.: C 69,40 H 5,83 N 11,56  
Gef.: C 69,44 H 6,22 N 11,44

## 5-[Butin-(3)-yl]-5-[thienyl-(2)]-hydantoin (Ic)

Aus 5 g (0,031 Mol) 5-Thienyl-(2')-pentin-(1)-on-(5)<sup>12</sup> wurden nach 9stdg. Erhitzen im Autoklaven bei 110—120° 6,65 g (94% d. Th.) Ic erhalten. Schmp. 166—167° (Wasser).

$C_{11}H_{10}N_2O_2S$  (234,3) Ber.: C 56,40 H 4,30 N 11,96 S 13,69  
Gef.: C 56,37 H 4,48 N 11,80 S 13,64

Hydrierung: 131,8 mg Ic.

Ber.: 25,25 ml, Gef.: 24,33 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 95 mg (71% d. Th.) 5-Butyl-5-[thienyl-(2)]-hydantoin. Schmp. 229—230° (Lit.<sup>13</sup>).

Methylierung: 1 g (4,27 mMol) Ic lieferten 0,9 g (85% d. Th.) 3-Methyl-5-[butin-(3)-yl]-5-[thienyl-(2)]-hydantoin. Schmp. 152—154° (Wasser).

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$  (248,3) Ber.: C 58,04 H 4,87 N 11,28 S 12,91  
Gef.: C 59,12 H 5,36 N 11,14 S 12,80

## 5-Methyl-5-[butin-(3)-yl]-hydantoin (Id)

3,1 g (0,032 Mol) Hexin-(1)-on-(5)<sup>10</sup> gaben nach 7 Std. 4,45 g (90% d. Th.) Id, das bei 0° auskristallisierte. Schmp. 142—143° (Benzol).

$C_8H_{10}N_2O_2$  (166,2) Ber.: C 57,82 H 6,07 N 16,86  
Gef.: C 57,99 H 6,10 N 17,00

Hydrierung: 344,5 mg Id.

Ber.: 92,8 ml, Gef.: 91 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 300 mg (85% d. Th.) 5-Methyl-5-butyl-hydantoin. Schmp. 112—113° Lit.<sup>14</sup>).

<sup>10</sup> K. E. Schulte, J. Reisch und A. Mock, Arch. Pharmaz. 295, 627 (1962).

<sup>11</sup> T. J. Thompson, H. L. Bedell und G. M. Buffett, J. Amer. chem. Soc. 47, 874 (1925).

<sup>12</sup> K. E. Schulte, J. Reisch und D. Bergenthal, Chem. Ber. 101, 1540 (1968).

<sup>13</sup> J. J. Spurlock, A. P. 2366221 (1945); ref. C. A. 39, 1736 (1945).

<sup>14</sup> L. H. Goodson, I. L. Honigberg, J. J. Lehman und W. H. Burton, J. org. Chemistry 25, 1920 (1960).

**5-Propyl-5-[butin-(3)-yl]-hydantoin (Ie)**

3 g (0,024 Mol) Octin-(1)-on-(5)<sup>12)</sup> ergaben nach 5 $\frac{1}{2}$  Std. 3,6 g (76,5% d. Th.) Ie. Schmp. 172—173° (Wasser).

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,2)	Ber.: C 62,48	H 6,29	N 14,58
	Gef.: C 62,20	H 7,11	N 14,42

Hydrierung: 108,3 mg Ie.

Ber.: 25,05 ml, Gef.: 23 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 70 mg (63,3 % d. Th.) 5-Propyl-5-butyl-hydantoin. Schmp. 173—175° (Lit.<sup>15)</sup>).

Methylierung: Zu 1 g (5,2 mMol) Ie wurde die doppelte mol Menge Dimethylsulfat zugegeben. Die ausgefallene Substanz wurde schichtchromatographisch (analog Ia''), Detektion  $KMnO_4$ -Lösung) aufgetrennt. Die zwei Zonen wurden mit Aceton eluiert. Die Zone mit dem kleineren Rf-Wert ergab 0,6 g (51 % d. Th.) 3-Methyl-5-propyl-5-[butin-(3)-yl]-hydantoin. Schmp. 86—89°.

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208,2)	Ber.: C 63,44	H 7,74	N 13,45
	Gef.: C 63,50	H 7,90	N 13,91

Die Zone mit dem größeren Rf-Wert lieferte 0,1 g (8,75 % d. Th.) 1,3-Dimethyl-5-propyl-5-[butin-(3)-yl]-hydantoin als ölige Substanz.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222,3)	Ber.: C 64,84	H 8,16	N 12,60
	Gef.: C 64,65	H 8,24	N 11,70

**5-Methyl-5-[heptadiin-(1,6)-yl-(4)]-hydantoin (If)**

8 g (0,044 Mol) 3,3-[Dipropin-(2)-yl]-acetyl-aceton<sup>10)</sup>, aus dem unter den gewählten Reaktionsbedingungen Acetylheptadiin entsteht, das nicht isoliert wurde, ergaben nach 9 Std. 8,8 g (95,5% d. Th.) If. Schmp. 187—188° (aus Wasser, das schwach mit verd. HCl angesäuert wurde).

$C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204,2)	Ber.: C 64,69	H 5,92	N 13,72
	Gef.: C 64,90	H 5,37	N 13,76

Hydrierung: 296,4 mg If.

Ber.: 130,2 ml, Gef.: 110 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 280 mg (90,8% d. Th.) 5-Methyl-5-(1-propyl-butyl)-hydantoin, Schmp. 151 bis 156°.

$C_{11}H_{20}N_2O_2$ (212,3)	Ber.: C 62,23	H 9,50	N 13,20
	Gef.: C 62,34	H 9,36	N 13,66

Methylierung: 1 g (4,9 mMol) If ergab 0,6 g (56% d. Th.) 3,5-Dimethyl-5-[heptadiin-(1,6)-yl-(4)]-hydantoin. Schmp. 94—95° (Äthanol/Wasser 2 : 8).

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,2)	Ber.: C 66,03	H 6,47	N 12,84
	Gef.: C 65,82	H 6,73	N 12,77

**Hydantoin-5-spiro-[2'-propin-(2'')-yl-cyclopentan] (VIIa)**

Aus 10,65 g (0,087 Mol) 2-[Propin-(2)-yl-cyclopentanon]<sup>12)</sup> wurden nach 6 Std. 14,7 g (87,8% d. Th.) VIIa erhalten. Schmp. 167—169° (Wasser).

$C_{10}H_{12}N_2O_2$ (192,2)	Ber.: C 62,48	H 6,29	N 14,58
	Gef.: C 61,90	H 6,13	N 14,70

Hydrierung: 353 mg VIIa.

Ber.: 82,25 ml, Gef.: 76,1 ml (0°, 760 Torr)

<sup>15)</sup> H. R. Henze und R. J. Speer, J. Amer. chem. Soc. 64, 522 (1942).

Ausbeute: 0,25 g (69,4% d. Th.) Hydantoin-5-spiro-(2'-propylcyclopentan), Schmp. 135 bis 139° (Wasser).

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196,2)	Ber.: C 61,20	H 8,22	N 14,28
	Gef.: C 61,30	H 8,68	N 14,47

Methylierung: 1,1 g (5,72 mMol) VIIa lieferten 1,15 g (97,5% d. Th.) 3-Methyl-hydantoin-5-spiro-[2'-propin-(2'')-yl-cyclopentan]. Schmp. 125—130° (Wasser).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2)	Ber.: C 64,06	H 6,84	N 13,56
	Gef.: C 63,33	H 6,81	N 13,57

2-[Propin-(2)-yl]-cyclohexan-spiro-5'-hydantoin (VIIb)

Aus 5 g (0,037 Mol 2-[Propin-(2)-yl]-cyclohexanon<sup>12</sup>) entstanden 6,37 g (84% d. Th.) VIIb. Schmp. 237—238° (Wasser).

$C_{11}H_{14}N_2O_2$ (206,2)	Ber.: C 64,06	H 6,84	N 13,58
	Gef.: C 63,77	H 6,59	N 13,77

Hydrierung: 425,1 mg VIIb.

Ber.: 92,25 ml,	Gef.: 92,75 ml (0°, 760 Torr)
-----------------	-------------------------------

Ausbeute: 350 mg (80,7% d. Th.) 2-Propyl-cyclohexan-spiro-5'-hydantoin. Schmp. 198 bis 201° (Lit.<sup>16</sup>).

Methylierung: 1 g (4,85 mMol) VIIb gaben 0,75 g (70% d. Th.) 2-[Propin-(2)-yl]-cyclohexan-spiro-5'-(3'-methylhydantoin). Schmp. 162—163° (Wasser).

$C_{12}H_{16}N_2O_2$ (220,3)	Ber.: C 65,43	H 7,32	N 12,72
	Gef.: C 65,50	H 7,65	N 12,82

B. 5-Oxoalkyl-hydantoin (IV) bzw. Oxoalkyl-cycloalkan-spiro-hydantoin (VIII)

2 mMol des Alkinyl-hydantoinen wird in 35 ml Salzsäure verschiedener Konzentration unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung filtriert man und dampft sie i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Aceton aufgenommen und aus der filtrierten Lösung in unterschiedlicher Weise das Reaktionsprodukt isoliert.

5-Methyl-5-(3-oxo-1-phenyl-butyl)-hydantoin (IVa)

Aus 0,5 g (2,06 mMol) Ia'' wurde mit 12,5proz. HCl nach 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Std. eine Acetonlösung (5 ml) erhalten, die schichtchromatographisch auf 5 Platten 20 × 20 cm aufgetrennt wurde; Adsorbens Kieselgel G<sub>F254</sub>, Schichtdicke 2 mm, Fließmittel CHCl<sub>3</sub>-Aceton 8 : 2 (2mal entwickelt), Detektion UV-Lampe, KMnO<sub>4</sub>-Lösung und 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung. Die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin anfärbbare Schicht wurde mit Aceton eluiert und lieferte 300 mg (55,8% d. Th.) IVa. Schmp. 169—171° (Wasser).

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,3)	Ber.: C 64,60	H 6,20	N 10,76
	Gef.: C 65,08	H 6,45	N 10,70

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 141—143° (Äthanol/Wasser).

$C_{20}H_{20}N_6O_6$ (440,4)	Ber.: C 54,54	H 4,58	N 19,08
	Gef.: C 54,60	H 5,00	N 18,42

<sup>16</sup>) M. Tiffeneau et al., Bull. Soc. chim. France 14, 445 (1947).

## 5-(3-Oxo-butyl)-5-phenyl-hydantoin (IVb)

2 g (8,75 mMol) Ib gaben mit 25proz. HCl nach 4 Std. Erhitzen 0,8 g (38,8% d. Th.) IVb. Schmp. 191—193° (Wasser).

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,3)	Ber.: C 63,40	H 5,73	N 11,38
	Gef.: C 63,53	H 5,81	N 11,42

## 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 228—229° (Äthanol).

$C_{19}H_{18}N_6O_6$ (426,4)	Ber.: C 53,52	H 4,26	N 19,71
	Gef.: C 54,11	H 4,62	N 19,30

## Hydantoin-5-spiro-[2'-(2-oxo-propyl)-cyclopentan] (VIIIa)

Aus 1 g (5,2 mMol) VIIa entstanden nach 5stdg. Erhitzen mit 25proz. HCl 0,5 g (46% d. Th.) VIIIa. Schmp. 165—167° (wenig Wasser).

$C_{10}H_{14}N_2O_3$ (210,2)	Ber.: C 57,13	H 6,71	N 13,33
	Gef.: C 57,83	H 6,77	N 13,13

## 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 268—271° (Dioxan/Wasser).

$C_{16}H_{18}N_6O_6$ (390,3)	Ber.: C 49,23	H 4,65	N 21,53
	Gef.: C 48,80	H 5,03	N 21,70

## 2-(2-Oxo-propyl)-cyclohexan-spiro-5'-hydantoin (VIIIb)

0,5 g (2,42 mMol) VIIb wurden mit 20proz. HCl 2<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Std. zum Sieden erhitzt. Die gewonnene Acetonlösung wurde präp. dc (Bedingungen s. IVa) aufgetrennt. Nach dreimaligem Entwickeln wurde die mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin anfärbbare Zone mit Aceton eluiert und ergab 200 mg (37% d. Th.) VIII b. Schmp. 202—205° (Wasser).

$C_{11}H_{16}N_2O_3$ (224,2)	Ber.: C 58,91	H 7,19	N 12,49
	Gef.: C 58,74	H 7,12	N 12,44

## 2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 266—267° (Äthanol/Wasser).

$C_{17}H_{20}N_6O_6$ (404,4)	Ber.: C 50,49	H 4,99	N 20,78
	Gef.: C 51,40	H 5,66	N 20,38

C.  $\Delta^1$ -Pyrrolin-5-carbonsäure-hydrochloride (III) und Cycloalkano- $\Delta^1$ -pyrrolin-carbonsäure-hydrochloride (IX)

Methode a: 4 mMol des Alkyl-hydantoinen werden in 50 ml konz. HCl mehrere Std. unter Rückfluß erhitzt und die Salzsäure i. Vak. abgezogen. Den Rückstand wäscht man mehrmals mit Aceton und löst ihn dann in Wasser. Die Lösung wird mit festem NaOH im Überschuß versetzt und bis zur vollständigen Vertreibung von  $NH_3$  erhitzt. Anschließend wird die Lösung mit konz. HCl angesäuert und zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand läßt sich durch Sublimation i. Vak. das Pyrrolin-carbonsäure-hydrochlorid abtrennen.

Methode b: 4–6 mMol der Alkyl-hydantoinen (I) werden in einer Lösung von 5 g  $Ba(OH)_2$  in 30 ml Wasser 6 Std. in Stickstoffatmosphäre bei 15 atü auf 145—165° erhitzt. Die Reaktionslösung wird anschließend filtriert, das Filtrat bis zur vollständigen Vertreibung von  $NH_3$  gekocht und dann mit  $CO_2$  gesättigt. Das  $BaCO_3$  wird abfiltriert und das Filtrat mit 0,5 n  $H_2SO_4$  versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Nach erneuter Filtration wird konz. HCl zugegeben, und die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft. Die als Rückstand anfallenden Pyrrolin-carbonsäure-hydrochloride werden durch Suspendierung in Aceton zur Kristallisation gebracht.

Hydrierung: Die Pyrrolin-carbonsäure-hydrochloride werden in Eisessig gelöst und in Gegenwart einer geringen Menge  $\text{PtO}_2$  bei R. T. mit Wasserstoff gesättigt. Der Eisessig wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mehrmals in wenig konz. HCl gelöst und erneut zur Trockne eingedampft. Nach Suspensierung in Aceton tritt Kristallisation der Pyrrolidin-carbonsäure-hydrochloride ein.

**2,5-Dimethyl-4-phenyl- $\Delta^1$ -pyrrolin-5-carbonsäure-hydrochlorid (IIIa)**

Aus 4 g (16,5 mMol) Ia'' wurden nach 9 Std. nach Methode a 2,61 g (51,8% d. Th.) IIIa erhalten. 1 g (4,13 mMol) Ia'' ergab nach Methode b 0,8 g (76,5% d. Th.) IIIa.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}$ (253,7)	Ber.: C 61,54	H 6,36	N 5,52	Cl 13,97
	Gef.: C 61,57	H 6,83	N 5,52	Cl 14,50

Hydrierung: 157,6 mg IIIa.

Ber.: 13,92 ml, Gef.: 14,65 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 127 mg (80% d. Th.) 2,5-Dimethyl-3-phenyl-pyrrolidin-2-carbonsäure-hydrochlorid.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}$ (255,7)	Ber.: C 61,05	H 7,09	N 5,48
	Gef.: C 61,60	H 7,06	N 5,48

1 g (3,94 mMol) IIIa wurden in 30 ml Methanol/Wasser 9 : 1 gelöst und solange Diazomethan in Äther zugegeben, bis sich die Reaktionslösung gelb färbte. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel fiel ein gelbes Öl an, das schichtchromatographisch aufgetrennt wurde (Bedingungen S. Ia''). Die Zone mit dem Rf-Wert von 0,43 wurde mit Aceton eluiert.

Ausbeute: 450 mg (49,4% d. Th.) 2,5-Dimethyl-4-phenyl- $\Delta^1$ -pyrrolin-5-carbonsäure-methylester. Sdp.<sub>1,6</sub> 146—148° n<sub>24,5</sub> 1,5300.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{O}_2$ (231,3)	Ber.: C 72,70	H 7,41	N 6,06
	Gef.: C 71,71	H 7,31	N 5,70

**3-Methyl-2-aza-bicyclo(3,3,0)octen-(2)-1-carbonsäure-hydrochlorid (IXa)**

Aus 2 g (10,4 mMol) VIIa entstanden nach 7 Std. nach Methode a 1,03 g (38,6% d. Th.) IXa.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}$ (203,6)	Ber.: C 53,07	H 6,93	N 6,88
	Gef.: C 53,37	H 6,98	N 7,41

Hydrierung: 138,1 mg IXa.

Ber.: 15,22 ml, Gef.: 14,92 ml (0°, 760 Torr)

**8-Methyl-7-aza-bicyclo(4,3,0)nonen-(7)-6-carbonsäure-hydrochlorid (IXb)**

0,5 g (2,42 mMol) VIIb ergaben nach 10stdg. Erhitzen nach Methode a 350 mg (66,2% d. Th.) IXb.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}$ (217,7)	Ber.: C 55,17	H 7,41	N 6,43
	Gef.: C 55,36	H 7,46	N 6,75

Hydrierung: 122 mg IXb.

Ber.: 11,2 ml, Gef.: 10,1 ml (0°, 760 Torr)

Ausbeute: 80 mg (65% d. Th.) 6-Methyl-7-aza-bicyclo(4,3,0)nonan-6-carbonsäure-hydrochlorid.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_2\text{Cl}$ (219,7)	Ber.: C 54,67	H 8,26	N 6,38	Cl 16,14
	Gef.: C 54,82	H 8,17	N 6,24	Cl 16,30

**2,5-Dimethyl- $\Delta^1$ -pyrrolin-5-carbonsäure-hydrochlorid (III d)**

1 g (6,01 mMol) Id ergab nach Methode b 0,7 g (65% d. Th.) III d.

$C_7H_{12}N_1O_2Cl$ (177,6)	Ber.: C 47,33	H 6,81	N 7,88	Cl 19,96
	Gef.: C 47,73	H 6,82	N 7,71	Cl 20,60

Hydrierung: 112,2 mg III d.

Ber.: 14,16 ml, Gef.: 13,25 ml (0°, 760 Torr)

**2-Methyl-5-phenyl- $\Delta^1$ -pyrrolin-5-carbonsäure-hydrochlorid (III b)**

Aus 1 g (4,38 mMol) Ib wurden nach Methode b 0,8 g (76,2% d. Th.) III b erhalten.

$C_{12}H_{14}N_1O_2Cl$ (239,7)	Ber.: C 60,12	H 5,89	N 5,84
	Gef.: C 59,55	H 6,03	N 5,78

Hydrierung: Aus 124,9 mg III b entstanden nach Aufnahme von 1 Mol  $H_2$  90 mg (71,5% d. Th.) 5-Methyl-2-phenyl-pyrrolidin-2-carbonsäure-hydrochlorid.

Ber.: 11,68 ml, Gef.: 11,59 ml (0°, 760 Torr)

$C_{12}H_{16}N_1O_2Cl$ (241,7)	Ber.: C 59,61	H 6,67	N 5,79
	Gef.: C 58,92	H 6,44	N 5,98

136 mg III b nahmen bis zur Sättigung 4 Mol  $H_2$  auf und ergaben 110 mg (78,3% d. Th.) 5-Methyl-2-cyclohexyl-pyrrolidin-2-carbonsäure-hydrochlorid.

Ber.: 50,8 ml, Gef.: 48,1 ml (0°, 760 Torr)

$C_{12}H_{22}N_1O_2Cl$ (247,8)	Ber.: C 58,21	H 8,96	N 5,66
	Gef.: C 58,03	H 8,97	N 5,75

**2-Methyl-5-thienyl-(2')- $\Delta^1$ -pyrrolin-5-carbonsäure-hydrochlorid (III c)**

0,5 g (2,13 mMol) Ic ergaben nach Methode b 0,4 g (76,1% d. Th.) III c.

$C_{10}H_{12}N_1O_2S_1Cl$ (245,7)	Ber.: C 48,88	H 4,92	N 5,70	S 13,05	Cl 14,43
	Gef.: C 47,66	H 5,04	N 5,92	S 12,68	Cl 14,37