Logo folgt

Stand: 24.11.2026 | Quelle: DEGINTU

Experiment: N-Ethylierung von Prolin (mit Variante: N-Butylierung)

DEGINTU-ID: 210126 | Nr: 3115 | Institut für Chemieinformation

Schülerversuch ab Jahrgangsstufe 5

Kategorie: Stoffe und Eigenschaften

Reaktionsgleichung

3 L-Prolin (C5H9NO2, s) + 1 Paraldehyd (C6H12O3, l) + 3 Oxalsäure (C2H2O4, s) → 3 N-Ethylprolin (C7H13NO2) + 6 CO2 (g) + 3 H2O (l)

Je Prolin gilt: Prolin + CH3CHO + (COOH)2 → N-Ethylprolin + 2 CO2 + H2O (die Atombilanz stimmt, C9H15NO7 auf beiden Seiten). Paraldehyd ist das cyclische Trimer des Acetaldehyds und liefert 3 Acetaldehyd.

Zur Stereochemie: Erwartet wird N-Ethyl-L-prolin als Hauptprodukt. Bei 100–120 °C in saurer Schmelze ist eine teilweise Racemisierung möglich. Die Enantiomerenreinheit ist nicht zugesichert und nur über Drehwert oder chirale Analytik prüfbar.

Reaktionsmechanismus

• Säurekatalysierte Depolymerisation von Paraldehyd zu Acetaldehyd.

• Prolin (sekundäres Amin) bildet mit Acetaldehyd das Aminol (Halbaminal).

• Protonierung und Wasserabspaltung zum Iminium-Ion. Da Prolin ein sekundäres Amin ist, entsteht kein neutrales Imin.

• Oxalsäure zersetzt sich bei 100–120 °C zu Ameisensäure und CO2. Das Formiat überträgt ein Hydrid auf das Iminium-Ion, und es entsteht N-Ethylprolin (tertiäres Amin).

Es ist nur eine Alkylierung nötig. Der langsame zweite Schritt, der bei Glycin zum Diethylprodukt führen müsste, entfällt. Bei der Reaktion eines sekundären Amins mit einem Aldehyd mit α-Wasserstoff ist zusätzlich ein Weg über Enamine diskutiert worden (DeBenneville und Macartney 1950).

Durchführung

⚠ **Entwurf:** Automatisiert aus einer Datei erstellt, noch nicht überprüft und nicht zur Durchführung freigegeben.

Mögliche Konkurrenzreaktionen

• Aldolkondensation und Verharzung des Acetaldehyds (dunkle Färbung, Teer).

• Decarboxylierende Bildung von Azomethin-Yliden aus Prolin und Aldehyd bei Hitze. Das CO2 aus dieser Reaktion ist vom CO2 aus der Oxalsäure nicht zu unterscheiden.

• Verlust von Acetaldehyd (Sdp. ca. 20 °C) über die Gasphase.

• N-Formylierung als bekannte Nebenreaktion der Leuckart-Reaktion (Moore 1949). Sie spielt bei sekundären Aminen und tertiärem Produkt eine geringere Rolle.

Durchführung

• Ansatz herstellen (Abzug)

• Im Mörser 345 mg L-Prolin (3,0 mmol) und 756 mg Oxalsäuredihydrat (6,0 mmol) homogen verreiben und quantitativ mit Feststofftrichter in ein Reagenzglas (RG 18 × 180 mm) überführen.

• Paraldehyd (ca. 0,20 mL, ca. 200 mg, 1,5 mmol = 4,5 mmol Acetaldehyd, d. h. 1,5 Äquivalente) in einer kleinen Spritze bereithalten. Er wird nicht vorgelegt, sondern in Portionen zugegeben (Schritt 3).

• Aufbau

• RG mit Lochstopfen und wassergekühltem Rückflusskühler verschließen (kleiner Kühler, kaltes Wasser). Ein einfaches luftgekühltes Steigrohr reicht für Acetaldehyd nicht aus.

• Der Zugabeweg für die Spritze (Septum oder Kanüle durch den Stopfen) muss vorbereitet sein, damit die Apparatur bei der Zugabe geschlossen bleibt.

• Gesamte Apparatur im Abzug aufbauen. Zündquellen entfernen.

• Erhitzen und portionsweise Zugabe

• Das Feststoffgemisch im Heißluftstrom auf ca. 60–80 °C erwärmen.

• Den Paraldehyd in 3 Portionen (je ca. 0,07 mL) im Abstand von ca. 2–3 min zugeben. Dabei bildet sich Acetaldehyd, und es kann CO2 frei werden. Vorsicht bei starkem Aufschäumen.

• Danach vorsichtig auf ca. 100–120 °C steigern und die Mischung insgesamt ca. 10–15 min erhitzen, bis Kondensat im oberen Teil des Kühlers sichtbar ist und die Gasentwicklung nachlässt.

• Achtung: Zu langes oder zu starkes Erhitzen führt zu dunkelbrauner bis schwarzer Färbung (Zersetzung, Aldolharze). Den Verlauf notieren (Zeit, Temperatur, Farbe).

• Heißluftgebläse abstellen und auf ca. 50 °C abkühlen lassen.

• Nachweis (Dragendorff)

• Zur erkalteten Reaktionsmischung 10 mL Wasser geben.

• Die Hälfte in ein sauberes RG überführen und mit 1 mL Dragendorff-Reagenz versetzen. Ein orangeroter Niederschlag ist ein Hinweis auf ein tertiäres Amin. Er ist nur zusammen mit den Kontrollen (Abschnitt unten) aussagekräftig.

• Optional: Uhrglasprobe (Projektion)

• Ca. 0,5 mL der Reaktionsmischung mittig auf ein Uhrglas auf dem Overheadprojektor geben, am Rand einen Tropfen Dragendorff-Reagenz platzieren und mit dem Glasstab vermengen. Parallel die Kontrollen auftragen.

• Optional: Dünnschichtchromatographie (DC)

• Auf einer Silicagel-DC-Platte (2,5 × 7,5 cm) nebeneinander auftragen: Reaktionsmischung, Prolin-Lösung (Vergleich), Kontrollansätze.

• Fließmittel wie in der Ausgangsvorschrift: Aceton (5 mL) : Isopropanol (5 mL) : Essigessenz (25 %-ig; 4 mL).

• Nach dem Trocknen (Föhn, im Abzug) zuerst mit Ninhydrin besprühen und trockenföhnen. Prolin gibt mit Ninhydrin einen gelben bis orangegelben Fleck (sekundäres Amin, nicht violett). N-Ethylprolin als tertiäres Amin sollte mit Ninhydrin nicht reagieren.

• Anschließend mit Dragendorff-Reagenz besprühen. Ein orangeroter Fleck an einer Stelle, an der kein Ninhydrin-Fleck sitzt, spricht für ein tertiäres Amin.

• Rf-Werte sind unbekannt und im Probelauf mit Prolin als Vergleich zu bestimmen. Die Werte der Methylglycin-Vorschrift sind nicht übertragbar.

Kontrollen und Auswertung

Ansatz | Zusammensetzung | Zweck

K1 | Prolin + Oxalsäure, ohne Paraldehyd, gleich erhitzt | Zeigt, ob Prolin allein mit Dragendorff reagiert oder sich beim Erhitzen verändert.

K2 | Prolin + Paraldehyd, ohne Oxalsäure | Zeigt Kondensationsprodukte ohne Reduktionsmittel (Iminium, Enamin, Aldolprodukte).

K3 | Oxalsäure + Paraldehyd, ohne Prolin | Zeigt unspezifische Niederschläge durch Aldolharze.

K4 (optional) | Prolin + Trioxan + Oxalsäure (Referenz für N-Methylprolin) | Bekannte Eschweiler-Clarke-Variante als Funktionsprüfung des Nachweises.

Entscheidungshilfe:

• Hinweis auf N-Ethylprolin: Dragendorff positiv im Hauptansatz, in K1–K3 deutlich schwächer oder negativ. Im DC verschwindet der gelbe Ninhydrin-Fleck des Prolins, und ein Dragendorff-positiver, Ninhydrin-negativer Fleck erscheint.

• Kein Beleg: Dragendorff ist in K2 oder K3 ebenfalls positiv, oder es gibt nur einen Schmierfleck. Dann ist der Niederschlag unspezifisch, und die Reaktion ist als nicht gelungen zu werten.

• Ein eindeutiger Strukturbeweis ist mit diesen Mitteln nicht möglich (dafür wären NMR oder MS nötig).

Variante B: N-Butyl-L-prolin mit Butanal (Alternative ohne CMR-Stoff)

Wenn die Freisetzung von Acetaldehyd (CMR-Stoff) vermieden werden soll, kann Butanal verwendet werden. Er ist in Leuckart-Reaktionen mit sekundären Aminen besser belegt (Moore 1949: 63 % N,N'-Dibutylpiperazin; DeBenneville und Macartney 1950: mäßige bis gute Ausbeuten). Für Prolin und Oxalsäure ist auch diese Variante nicht belegt.

Prolin + C_4H_8O (Butanal) + $(COOH)_2$ → N-Butylprolin ($C_9H_{17}NO_2$) + 2 CO_2 + H_2O

Erwartet wird N-Butyl-L-prolin als Hauptprodukt. Wie bei Variante A ist bei 100–120 °C in saurer Schmelze eine teilweise Racemisierung möglich, die Enantiomerenreinheit ist nicht zugesichert.

Komponente | Menge | Anmerkung

L-Prolin | 345 mg (3,0 mmol)

Oxalsäuredihydrat | 756 mg (6,0 mmol), ggf. bis 1130 mg (9 mmol) | Säureüberschuss im Probelauf variieren

Butanal (frische Flasche) | 0,30–0,40 mL (ca. 240–320 mg; 3,3–4,5 mmol) | Sdp. ca. 75 °C, d ≈ 0,80 g/mL, portionsweise zugeben

• Durchführung wie oben. Butanal ist weniger flüchtig als Acetaldehyd, ein gekühltes Steigrohr oder Rückflusskühler genügt.

• Die Rf-Werte von N-Butylprolin liegen vermutlich höher als die von N-Ethylprolin (unpolarer). Sie sind im Probelauf zu bestimmen.

• Butanal oxidiert an der Luft zu Buttersäure (Geruch). Eine frische Flasche verwenden.

• Die Kontrollen K1–K3 gelten entsprechend (Butanal statt Paraldehyd).

Gefahrstoffe

Achtung, CMR-Stoff (Hauptversuch): Beim Erhitzen von Paraldehyd mit Säure entsteht Acetaldehyd (H350, H341). Siehe Gefährdungsbeurteilung unten.

Stoff | Formel | CAS-Nr. | Signalwort | Piktogramme | H-Sätze | P-Sätze (Auswahl)

L-Prolin | $C_5H_9NO_2$ | 147-85-3 | – | – | – (nach gängigen SDB nicht eingestuft) | –

Paraldehyd | $C_6H_{12}O_3$ | 123-63-7 | Achtung | GHS02 | H226 | P210, P233, P240, P241, P242, P243, P280, P303+P361+P353, P403+P235

Acetaldehyd (entsteht in situ) | CH_3CHO | 75-07-0 | Gefahr | GHS02, GHS07, GHS08 | H224, H319, H335, H341, H350, EUH019 | P201, P210, P233, P261, P280, P308+P313, P305+P351+P338, P403+P235

Butanal (Variante B) | C_4H_8O | 123-72-8 | Gefahr | GHS02, GHS07 | H225, H319, H335 (ggf. weitere je nach Lieferant) | P210, P233, P240, P241, P242, P261, P305+P351+P338, P403+P235

Oxalsäure-2-Hydrat | $(COOH)_2 \cdot 2H_2O$ | 6153-56-6 | Gefahr | GHS05, GHS07 | H302+H312, H318 | P264, P270, P280, P302+P352+P312, P305+P351+P338+P310, P501

Kohlendioxid (Reaktionsgas) | CO_2 | 124-38-9 | – | – | – | –

N-Ethyl-L-prolin (Produkt) | $C_7H_{13}NO_2$ | 98435-76-8 | Achtung | GHS07 | H315, H319, H335 | P261, P264, P271, P280, P302+P352, P305+P351+P338

N-Butyl-L-prolin (Produkt, Variante B) | $C_9H_{17}NO_2$ | 897042-54-5 | Achtung (vorsorglich) | GHS07 (vorsorglich) | Keine Einstufung bekannt; vorsorglich wie N-Ethyl-L-prolin: H315, H319, H335 | P261, P264, P271, P280, P302+P352, P305+P351+P338

Aceton | CH_3COCH_3 | 67-64-1 | Gefahr | GHS02, GHS07 | H225, H319, H336, EUH066 | P210, P233, P240, P241, P242, P305+P351+P338

2-Propanol | C_3H_7OH | 67-63-0 | Gefahr | GHS02, GHS07 | H225, H319, H336 | P210, P233, P240, P241, P242, P305+P351+P338

Essigsäure 25 % (Essigessenz) | CH_3COOH (aq) | 64-19-7 | Gefahr | GHS05 | H314 | P280, P303+P361+P353, P305+P351+P338, P308+P310, P363

Ninhydrin-Sprühlösung 0,5 % in Ethanol | $C_9H_6O_4$ | 485-47-2 | Gefahr | GHS02, GHS07 | H225, H319 | P210, P240, P305+P351+P338, P403+P233

Dragendorff-Reagenz (Munier) | (bismuthaltig) | – | Gefahr | GHS05, GHS08 | H318, H360, H373 | P201, P260, P280, P305+P351+P338, P308+P313

Wasser, entionisiert | H_2O | 7732-18-5 | – | – | – | –

Die Einstufung von N-Ethyl-L-prolin beruht auf einer Selbsteinstufung (CLP-Meldung eines einzelnen Lieferanten) im ECHA-C&L-Verzeichnis, es gibt keine harmonisierte Einstufung. Das Signalwort „Achtung“ folgt aus den Einstufungen Skin Irrit. 2, Eye Irrit. 2A und STOT SE 3. Für N-Butyl-L-prolin ist keine Einstufung bekannt, die Angaben sind eine Vorsichtsannahme in Analogie. Die P-Sätze für Paraldehyd, Acetaldehyd und Butanal sind eine Auswahl nach den üblichen Sätzen für diese H-Sätze und nicht aus einem Sicherheitsdatenblatt übernommen. Die Angaben zum Dragendorff-Reagenz, zu Oxalsäure, Aceton, 2-Propanol, Essigsäure und Ninhydrin entsprechen der Ausgangsvorschrift. Maßgeblich sind jeweils Etikett und Sicherheitsdatenblatt des verwendeten Produkts. Trioxan (H228, H361d) entfällt.

Weitere Gefahren und Hinweise

• Entzündbarkeit: Paraldehyd, Acetaldehyd, Butanal, Aceton und 2-Propanol sind leicht entzündbar. Zündquellen fernhalten, auch heiße Düsen des Heißluftgebläses.

• Gasentwicklung: Bei der Zugabe kann CO_2 stark aufschäumen. Das RG höchstens zu einem Drittel füllen. Die Apparatur nur so verschließen, dass ein Druckausgleich über den Kühler möglich ist.

• Produkte: N-Ethyl-L-prolin ist als Haut-, Augen- und Atemwegsreizstoff eingestuft (H315, H319, H335). Eingetrocknete Rückstände nicht als Staub freisetzen (P261), Handschuhe und Schutzbrille tragen (P280). N-Butyl-L-prolin ist vorsorglich genauso zu behandeln.

• Reaktionsmischung: Sie enthält Oxalsäure (H318, H302+H312), Reste von Acetaldehyd bzw. Butanal und unbekannte Nebenprodukte. Sie ist als augenschädigend und gesundheitsschädlich zu behandeln.

• Entstehungsbrände mit Feuerlöscher bekämpfen. Schülerinnen und Schüler halten sicheren Abstand. Können Brände nicht sofort gelöscht werden, Raum unverzüglich verlassen und Feuerwehr sowie Schulleitung alarmieren. Personenbrände mit Handbrause oder ggf. Feuerlöscher unverzüglich bekämpfen.

• Besprühen und Trockenföhnen der DC-Platten im Abzug durchführen, Karton als Rückwand verwenden.

• Heiße Oberfläche der Düse am Heißluftgebläse bei und kurz nach Betrieb beachten (Verbrennungsgefahr).

Hinweise zur Ausgangsvorschrift

In der Trioxan-Version der Ausgangsvorschrift (Glycin) passen Einwaage und Gleichung nicht zusammen: 810 mg Trioxan entsprechen 9,0 mmol, die Gleichung verlangt aber nur 2 mmol je 3 mmol Glycin. Oxalsäuredihydrat (756 mg = 6,0 mmol) entspricht dem Zweifachen der stöchiometrisch nötigen Menge für die N,N-Dimethylierung.

In dieser Vorschrift beträgt der Aldehydüberschuss 1,5 Äquivalente (Acetaldehyd bezogen auf Prolin), da ein großer Überschuss Verharzung und Gefährdung erhöht. Falls die Ausbeute zu gering ist, kann die Aldehydmenge schrittweise auf bis zu 2 Äquivalente erhöht werden. Bei der Oxalsäure sind 2 bis 3 Äquivalente zu testen (in klassischen Leuckart-Vorschriften ist ein Säureüberschuss üblich, z. B. Moore 1949 für die Eschweiler-Clarke-Methylierung von Benzylamin).

Beobachtung

• Sintern, Verflüssigung und CO_2-Bläschen beim Erwärmen.

• Färbung von gelblich über orange bis dunkelbraun. Starke Verfärbung ist wahrscheinlich.

• Kondensat am Kühler, stechender Geruch nach Acetaldehyd.

Weiterer Text aus der Datei (nicht zugeordnet)

Leuckart-Wallach-Variante mit Paraldehyd und Oxalsäure (Analogon zur Eschweiler-Clarke-Methylierung)

Produkt: N-Ethyl-L-prolin (1-Ethylpyrrolidin-2-carbonsäure) | Kategorie: Nachweise | Status: Probeversuch, nicht erprobt | Durchführung: Lehrkraft bzw. Fachpersonal im Abzug

Status und Erwartung: Diese Vorschrift ist eine Übertragung der N-Methylierung von Glycin (Trioxan/Oxalsäure) auf Prolin und Acetaldehyd (aus Paraldehyd). Für die Kombination Prolin, Acetaldehyd und Oxalsäure ist keine belegte Vorschrift bekannt. Die Oxalsäure-Methode ist in der Literatur nur für Methylierungen belegt (Rosenau et al. 2002).

Realistisch zu erwarten: Acetaldehyd und Propanal liefern unter Leuckart-Bedingungen in älteren Arbeiten häufig Teere oder geringe Ausbeuten (Moore 1949; DeBenneville und Macartney 1950). Es ist daher mit starker Verfärbung, niedriger Ausbeute und einem Produktgemisch zu rechnen. Der Dragendorff-Test ist unspezifisch und allein nicht beweisend. Ein Einsatz im Unterricht kommt erst nach einem erfolgreichen Probelauf mit Kontrollen in Betracht.

Geräte und Material

Geräte laut Datei:

- Abzug
- Mörser mit Pistill
- Feststofftrichter
- Reagenzglas (RG) 18 × 180 mm mit Stopfen
- kleiner wassergekühlter Rückflusskühler mit Schlauchanschluss
- Spritze (1 mL) mit Kanüle bzw. Septum
- regelbares Heißluftgebläse (HG)
- Reagenzgläser 16 × 160 mm
- Becherglas
- Reagenzglasständer
- Reagenzglasklammer
- DC-Platten (Silicagel)
- Uhrglas
- Glasstab
- Sprühflaschen mit Rückwand aus Karton
- Heißluftgebläse

Nicht automatisch zugeordnete Stoffe (bitte manuell ergänzen): Paraldehyd, Reagenz nach Dragendorff-Munier, Isopropanol, Essigessenz

Gefahrstoffe

Name	Formel	CAS-Nr.	H-Sätze	P-Sätze	Piktogramme
Aceton	CH_3COCH_3	67-64-1	H225 H319 H336 EUH066	P210 P233 P240 P241 P242 P305+P351+P338	GHS02, GHS07
2,4,6-Trimethyl-1,3,5-trioxan	$C_6H_{12}O_3$	123-63-7	H226	P210	GHS02

Oxalsäure, wasserfrei	$(COOH)_2$	144-62-7	H318 H302+H312	P264 P280 P301+P312 P362+P364 P302+P352+P312 P305+P351+P338	GHS05, GHS07
Prolin	$C_5H_9NO_2$	609-36-9			
Wasser, entionisiert	H_2O	7732-18-5			
Ninhydrin	$C_9H_6O_4$	485-47-2	H302 H315 H319	P301+P312+P330 P305+P351+P338	GHS07

Persönliche Schutzausrüstung

- Eine **Gestellschutzbrille** ist zu tragen.
- Als Spritzschutz dienen **Nitril-Einmalhandschuhe**.

• Gestellschutzbrille
• Nitril-Einmalhandschuhe
• Laborkittel
• Arbeiten im Abzug

Gefahren

- durch Einatmen
- durch Hautkontakt
- durch Augenkontakt
- Brandgefahr
- Explosionsgefahr

Weitere Gefahren und Hinweise

- **Entstehungsbrände:** Entstehungsbrände mit Feuerlöscher bekämpfen. Schülerinnen und Schüler halten sicheren Abstand. Können diese nicht sofort gelöscht werden, Raum unverzüglich verlassen und Feuerwehr sowie Schulleitung alarmieren. Personenbrände mit Handbrause oder ggf. Feuerlöscher unverzüglich bekämpfen, hier zählt jede Sekunde!

Substitution

Substitution 1

Substitution von Gefahrstoffen, Verwendungsformen und -verfahren wurde geprüft. Der Versuch ist zur Vermittlung wesentlicher Lerninhalte nicht verzichtbar und kann unter Einhaltung der in der Versuchsvorschrift genannten Einschränkungen und mit den dort genannten Schutzmaßnahmen durchgeführt werden.
Gefährliche Stoffeigenschaften oder andere Gefährdungen, die eine Durchführung durch Schüler/innen oder Lehrkräfte grundsätzlich ausschließen würden, sind nicht bekannt. Die Stoffliste DGUV Information 213-098 in degintu.dguv.de wurde berücksichtigt.

Literatur

Quelle: Datei „Leuckart-Wallach-Alkylierung an Prolin.html“.

• Ausgangsvorschrift: N-Methylierung von Glycin (Versuchsvorschrift, Institut für Chemieinformation / DEGINTU).

• Rosenau T., Potthast A., Röhrling J., Hofinger A., Sixta H., Kosma P., Synthetic Communications 32(3), 457–466 (2002): A solvent-free and formalin-free Eschweiler-Clarke methylation for amines.

• Clarke H. T., Gillespie H. B., Weisshaus S. Z., J. Am. Chem. Soc. 55, 4571–4587 (1933): The action of formaldehyde on amines and amino acids.

• Moore M. L., The Leuckart Reaction, in: Organic Reactions, Bd. 5, Kap. 7, S. 301–330, Wiley, New York 1949.

• DeBenneville P. L., Macartney J. H., J. Am. Chem. Soc. 72, 3073–3075 (1950): The behavior of aliphatic aldehydes in the Leuckart-Wallach reaction.

• Zhou X., Ni X., Wu X., Yin L., Molecules 30(17), 3504 (2025): Review of Modern Eschweiler–Clarke Methylation Reaction, doi:10.3390/molecules30173504.

• Einstufung von N-Ethyl-L-prolin (CAS 98435-76-8): ECHA, C&L-Verzeichnis (Selbsteinstufung eines Lieferanten).

• Substitution des Paraformaldehyds durch Trioxan: Proske W. und Klemeyer H., unveröffentlichte Mitteilung.

Abgewandelte Versuchsvorschrift, experimentell nicht erprobt. Vor jeder Durchführung sind ein Probelauf mit Kontrollen, die Sicherheitsdatenblätter der verwendeten Produkte und die Gefährdungsbeurteilung durch die durchführende Lehrkraft nach den landesspezifischen Vorgaben erforderlich.

Hinweis: Diese PDF-Datei ersetzt nicht die Gefährdungsbeurteilung und deren Dokumentation z.B. mit der Datenbank DEGINTU (degintu.dguv.de).