

233. Hermann Leuchs und Karl Bormann: Darstellung
der drei mit dem natürlichen Oxy-prolin stereoisomeren
Formen. (Über Pyrrolidin-Abkömmlinge, V.)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingegangen am 16. Oktober 1919.)

Aus dem α -Brom- δ -chlor- γ -valerolacton oder besser dem α, δ -Dichlor-valerolacton¹⁾ konnten durch Einwirkung von Ammoniak zwei stereoisomere racemische γ -Oxy-proline erhalten werden. Ihre Isomerie wird durch die Anwesenheit von zwei asymmetrischen C-Atomen veranlaßt, die sich auch schon im Ausgangsmaterial finden.



Das Dichlor-valerolacton liefert, selbst wenn aus sterisch einheitlichem Material hergestellt, stets die zwei Oxy-proline, sei es, daß es selbst bei der Gewinnung wieder durch teilweise Waldensche Umkehrung ein sterisches Gemisch geworden ist, was bei seiner flüssigen Beschaffenheit nicht zu erkennen ist, sei es, daß diese Umkehrung erst bei der Einwirkung von Ammoniak eintritt.

Die Zerlegung der racemischen Oxy-proline gelang nach Umwandlung in richtige salzbildende Säuren durch Anlagerung von Phenyl-isocyanat, indem die aus den Phenyl-ureidosäuren hergestellten Chininsalze fraktioniert krystallisiert wurden²⁾.

Es konnte so zunächst das *l*-Phenyl-isocyanat- γ -oxyprolin (a) als identisch mit dem entsprechenden Abkömmling des natürlichen Oxy-prolins aus Eiweiß erwiesen werden. Dieses aktive Oxy-prolin selbst konnte dann synthetisch gewonnen werden durch Abspalten des Phenylcyanat-Restes durch Erhitzen mit wäßrigem Ammoniak auf 100°. Dabei entstand neben Phenylharnstoff, ein optisch aktives *l*-Oxy-prolin (a), das mit dem natürlichen in allen Eigenschaften übereinstimmte. Ein geringer Unterschied ergab sich nur insofern, als für das natürliche Oxy-prolin $[\alpha]_D^{20} = -81.0^\circ$ angegeben³⁾ ist, während für das reine synthetische -75.6° bis -76.3° beobachtet wurde.

Bei neuen Versuchen mit etwas größeren Mengen haben wir nun unsere Angabe bestätigen können. Denn bei dreimaligem Umlösen

¹⁾ B. 38, 1937 [1905]; 41, 1726 [1908]; 45, 1962 [1912].

²⁾ B. 46, 986 [1913]. ³⁾ B. 35, 2660 [1902].

aus Wasser, wobei die Menge auf etwa $\frac{1}{15}$ der ursprünglichen zurückging, war der unveränderliche Endwert der Drehung -75.7° , während das Rohprodukt auch schon -74.6° gezeigt hatte.

Demnach ist anzunehmen, daß die nur einmalige optische Untersuchung des natürlichen Oxy-prolins ungenau gewesen ist und der optisch einheitlichen Säure unser niedrigerer Wert zukommt.

In gleicher Weise wie das *l*-Oxy-prolin (a) stellten wir auch die *d*-Säure aus *d*-Phenyl-isocyanat-oxyprolin (a) dar, das jedoch schwierig rein zu gewinnen ist und uns nur in geringer Menge zur Verfügung stand.

Immerhin konnten wir auch hier ein $+75.2^\circ$ drehendes Produkt erhalten, mit den gleichen Eigenschaften, besonders Schmelzpunkt, wie die *l*-Säure. Es unterscheidet sich von ihr außer durch die (+) Drehung durch den Geschmack, der kaum süß, sondern fade ist.

Gelegentlich der Reinigung des *d*-Phenyl-isocyanat-oxyprolins (a) wurde auch dessen Anhydrid, das Hydantoin erhalten. Es erwies sich nach seinen Eigenschaften, besonders der Drehung $[\alpha]_D^{25} = +49.2^\circ$, also der optische Antipode des schon früher beschriebenen Hydantoin aus der *l*-Verbindung.

Auch die Zerlegung des *d,l*-Phenylisocyanat oxyprolins (b) war mit Hilfe des Chininsalzes durchgeführt und die aktiven, nicht kry stallisierenden freien Säuren waren durch Verwandlung in die festen Hydantoinen gekennzeichnet worden.

Für die Gewinnung der aktiven Formen des Oxy-prolins (b) selbst wurden deshalb sofort die bei der Entfernung des Chinins erhaltenen Ammoniaksalze der aktiven Derivate mit wäßrigem Ammoniak im Rohr auf 100° erhitzt. Auch hier entstanden unter Abspaltung von Phenylharnstoff 70–73% der berechneten Menge an aktiven Oxy-prolins (b), die gleich stark, aber entgegengesetzt drehen.

Aus dem *l*-Derivat wurde ein *l*-Oxy-prolin (b) mit $[\alpha]_D^{18} = -58.1^\circ$ gewonnen. Aus kaltem Wasser, worin es leicht löslich ist, krystallisierte es in feinen Nadeln, die unter Abgabe von Krystallwasser sehr schnell verwitterten. Mit Alkohol gefällt, war es sofort wasserfrei. Sein Geschmack ist süß-sauer, die Reaktion auf Lackmus ganz schwach sauer.

Das *d*-Oxy-prolin (b) hatte $[\alpha]_D^{18} = +58.6^\circ$, und sonst die gleichen Eigenschaften wie der Antipode. Nur war sein Geschmack fade und nicht süß.

Die Gewinnung aller vier optisch aktiven Formen des γ -Oxy-prolins gab die Möglichkeit die Vorgänge zu untersuchen, die bei

dem Versuch, das natürliche Oxy-prolin¹⁾ zu racemisieren, eintreten. Durch Erhitzen mit Baryt, selbst auf 200°, konnte nämlich kein inaktives Produkt erhalten werden, sondern nur ein solches mit der Drehung von etwa — 9.8° bis — 8.6° und zwar ganz gleich, ob das Rohprodukt oder eine über das Kupfersalz gereinigte oder wiederholt erhitzte Säure vorlag.

Es war demnach anzunehmen, daß sterische Umlagerung nur am α -Kohlenstoffatom eintritt und das γ -C-Atom ganz unberührt bleibt. War das richtig und die Umlagerung am α -Atom zu 50% erfolgt, so mußte das Racemisierungsprodukt etwa der Form $l(\alpha)-l(\gamma)$ ein Gemisch gleicher Moleküle vom Oxy-prolin $l(\alpha)-l(\gamma)$ und $d(\alpha)-l(\gamma)$ sein. Wählt man nun für das natürliche Oxy-prolin (a) wegen der hohen Linksdrehung die Konfiguration $l(\alpha)-l(\gamma)$, so muß die $d(\alpha)-l(\gamma)$ -Form eine der b-Formen sein, und zwar die rechtsdrehende, wenn man voraussetzt, daß das α -Atom größeren Einfluß auf die Drehung hat als das hydroxyl-haltige γ -C-Atom. Nimmt man das Mittel aus den Drehungen des *l*-Oxy-prolins (a) — 75.7° und des *d*-Oxy-prolins (b) + 58.6°, so gelangt man in der Tat zum Durchschnitt von — 8.6°, der den Zahlen für das Racemisierungsgemisch sehr gut entspricht, trotzdem diese früher nicht sehr genau bestimmt worden sind.

Eine weitere Bestätigung ergab sich, als man aus gleichen Molekülen *l*-Oxy-prolin (a) und *d*-Oxy-prolin (b) ein Gemisch bereitete, dessen Drehung $[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ$ gefunden wurde, das ferner mit Kupferoxyd in gleicher Weise wie das Racemisierungsprodukt und anders als die einzelnen Komponenten ein ziemlich schwer lösliches Kupfersalz, $(C_5H_8O_3N)_2Cu + 4H_2O$, mit identischen Eigenschaften wie Wassergehalt, Farbe u. s. f. gab. Auch die aus dem Salz wieder abgeschiedene Säure zeigte $[\alpha]_D^{23} = -8.6^\circ$.

Die hier festgestellte Tatsache hat Bedeutung bei der Untersuchung von Eiweißspaltungen, weil dabei unter Umständen eine (teilweise) Racemisierung des Oxy-prolins eintreten kann. Ein solcher Fall ist uns selbst bei der Gewinnung von *l*-Oxy-prolin (a) aus Leim vorgekommen und nach Mitteilung von anderer Seite werden geringe Mengen von Oxy-prolin meist mit wesentlich schwächerer Drehung gewonnen. In solchen Fällen wird also auf die Anwesenheit von $d(\alpha)-l(\gamma)$ -Oxy-prolin [*d*-Oxy-prolin (b)] zu achten sein und seine Isolierung mag wohl einmal ausgeführt werden. Sehr groß wird aber die Wahrscheinlichkeit sein, daß man das oben beschriebene halbracemische Kupfersalz erhalten wird, wenn man versucht, über dieses Salz aus natürlichen Stoffen gewonnenes Oxy-prolin mit niedriger Drehung zu reinigen.

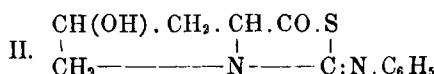
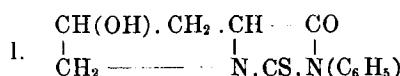
¹⁾ B. 41, 1731 [1908].

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß anscheinend eine ähnliche Racemisierung des α -C-Atoms im natürlichen Oxyprolin auch eintritt, wenn man es mit Jodmethyl und Alkali in das Dimethyl-betain verwandelt. Auf diese Weise hat A. Küng¹⁾ zwei isomere Betaine erhalten, die zwar in freier Form und als Chlorid gleich große entgegengesetzte Drehungen haben, aber in ihren sonstigen Eigenschaften so verschieden sind, daß sie nicht als optische Antipoden angesehen werden können. Offenbar hat das in beiden Körpern vorhandene l - γ -C-Atom, das Hydroxyl trägt, hier kaum einen Einfluß auf die Drehung, so daß sie nach Sinn und Größe nur durch das $d\alpha$ - und das $l\alpha$ -Atom bestimmt wird.

Die beiden Dimethyl-oxy-prolin-betaine erwiesen sich als identisch mit dem Betonicin, das zuerst von E. Schulze und Trier²⁾ aus *Betonica officinalis* isoliert wurde, und mit dem Tetricin, das als Begleiter des Betonicins von A. Küng und H. Trier³⁾ erkannt und rein gewonnen wurde.

Es bliebe zu untersuchen, ob die beiden Betaine ursprünglich in der Pflanze vorhanden gewesen sind oder ob das zweite erst im Laufe der Isolierung entstanden ist. Trifft die erste Annahme zu, so müßte wie oben bei der Synthese die teilweise Racemisierung (des α -C-Atoms) schon bei der biologischen Methylierung des Oxyprolins erfolgt sein. Daß aber auch die zweite leicht möglich ist, zeigt eine Beobachtung von E. Fischer⁴⁾ an dem zum optisch-aktiven Trimethyl- α -propiobetain gehörigen Ester, der seine Aktivität unter der Wirkung überschüssigen Trimethylamins schon in der Kälte schnell verliert.

Am Schlusse der Arbeit finden sich noch die Verbindungen von d,l -Oxy-prolin (a) und (b) mit Phenylsenföl beschrieben. Sie dürften jedoch für Alkaloidspaltungen nicht gut geeignet sein, da sie sehr leicht, z. B. schon in heißem Wasser, in Anhydride übergehen, die entweder geschwefelte Hydantoin I. oder Thio-azlactone (II.) sein können:



¹⁾ H. 85, 217 [1913]. ²⁾ H. 76, 258 [1912]. ³⁾ H. 79, 235 [1912].
⁴⁾ B. 40, 5000 [1907].

Darstellung der Oxy-proline und ihrer Verbindungen mit
Phenylisocyanat.

Als Ausgangsmaterial diente das Gemisch der α, δ -Dichlor-valerolactone¹⁾, das in der angegebenen Weise mit Ammoniak behandelt wurde und nach der Aufarbeitung die Kupfersalze der beiden γ -Oxy-proline lieferte. Man reinigte das schwerer lösliche Salz der α -Form durch Auskochen mit Wasser, das leichter lösliche β -Salz durch Erwärmen mit Wasser auf 60—80°, wobei das α -Salz noch nicht in die auch in der Hitze schwerlösliche wasserfreie Form übergeht.

Die freien Oxy-proline wurden nun so gewonnen, daß man unter Erwärmen in der berechneten Menge Bromwasserstoff-säure löste, entkupferte und im Vakuum stark eindampfte, schließlich nach Neutralisieren mit Ammoniak. Auf Zusatz von Alkohol fielen die Oxy-proline aus, während das Bromammonium in Lösung blieb. Durch ein zweites Umfällen erhielt man die Säuren ganz salzfrei und in beiden Fällen zu 85 v. H. der berechneten Menge. Die Umsetzung mit Phenylisocyanat wurde wie üblich ausgeführt. Neben der Filtration des aus der neutralen Lösung gefallenen Diphenyl-harnstoffs erwies es sich als nötig, auch den gelösten durch Ausäthern zu entfernen. Ferner wurden die ausgefällten Ureidosäuren, besonders die aus den Mutterlaugen gewonnenen Anteile in trocknem und gepulverten Zustande noch mit Chloroform ausgezogen, um die etwa entstandenen Hydantoiné herauszulösen.

Spaltung des *d,l*-Phenylisocyanat-oxyprolins (a) mit Chinin

Man arbeitete nach der alten Vorschrift²⁾ und bestätigte den Erfolg der Zerlegung, indem man den Schmelzpunkt des Chininsalzes und die optische Aktivität des Ammoniumsalzes der zunächst auskristallisierten *l*-Verbindung bestimmte. Die bei einem Versuch erhaltenen 16 g reines Salz wurden überdies nochmals aus 500 ccm heißem Alkohol umgelöst.

Die gebliebene Menge von 12.5 g wurde nach Zugabe von Ammoniak mit Chloroform von Chinin befreit, die wäßrige Schicht unter 15 mm auf 60 ccm eingeengt und mit der berechneten Menge Salzsäure versetzt. Man erhielt 2.5 g des *l*-Phenylisocyanat-oxyprolins (a) und 3 weitere Fraktionen, im ganzen 2.4 g durch Einengen der Mutterlauge über Schwefelsäure, also 4.9 g statt 5.4 g.

l- γ -Oxy-prolin (a).

Der Phenylisocyanat-Rest wurde wie früher durch Erhitzen mit 25-proz. wäßrigen Ammoniak abgespalten. Man ließ auf 3 g Säure 90 ccm 6 Stdn. bei 95—100° einwirken, dampfte im Vakuum zur Trockne und entfernte durch Äther den entstandenen Phenylharnstoff

¹⁾ B. 45, 1967 [1912].

²⁾ B. 46, 993 [1913].

Den Rückstand erwärme man gelinde mit Alkohol, um ungespaltenes Ammoniumsalz zu lösen. Das rohe *l*-Oxy-prolin blieb zurück in einer Menge von 1.1 g.

Den Alkohol dampfte man ein und erhitzte nach Zugabe von 1.2 g frischer *l*-Säure nochmals 5 Stdn. mit 90 ccm Ammoniak. Man gewann so noch 0.65 g Oxy-prolin und in ähnlicher Weise mit 0.3 g frischer Säure weitere 0.2 g.

Die ganze Menge von 1.9 g gab, in Wasser gelöst, filtriert, auf 5 ccm eingeengt und mit Alkohol gefällt, 1.8 g glänzende Blättchen.

Ihre Drehung war:

$$[\alpha]_D^{26} = - \frac{3.43^\circ \times 2 \times 100}{8.93 \times 1.03} = - 74.6^\circ.$$

1.6 g dieses Präparats löste man in 2.5 ccm heißem Wasser. Beim Erkalten erschienen nach kurzer Zeit prachtvolle rhombisch-domatische Prismen. Man ließ über Nacht stehen, goß die Lauge ab, deckte zweimal mit je 1 ccm Eiswasser und löste wieder in heißem Wasser. Man erhielt ebenso 0.33 g schöne Krystalle, deren Drehung

$$[\alpha]_D^{26} = - \frac{4.6^\circ \times 2 \times 100}{10.34 \times 1.037} = - 75.7^\circ$$

war. 0.22 g davon, nochmals zu 0.07 g umgelöst, zeigten

$$[\alpha]_D^{26} = - \frac{3.64^\circ \times 2 \times 100}{9.323 \times 1.032} = - 75.7^\circ.$$

Das *l*-Oxy-prolin (a) schmolz gegen 274°; auch die sonstigen Eigenschaften wurden wieder bestätigt.

d-Phenylisocyanat-oxyprolin (a) und *d*-Oxy-prolin (a).

Die Filtrate vom Chininsalz der *l*-Säure, die überschüssiges Salz der *d*-Säure enthielten, wurden eingedampft. Den Rückstand führte man in das Ammoniumsalz über und engte dessen wäßrige Lösung bei 15 mm auf etwa 100 ccm ein. Dann säuerte man mit der äquivalenten Menge 5-*n*. Salzsäure an und fällte so die Racemform des Derivates fast optisch-inaktiv aus, eine weitere +3 bis +4° drehende Menge durch Eindampfen im Vakuum bis zur beginnenden Krystallisation. Die Mutterlauge dunstete man über Schwefelsäure völlig ein und entfernte aus dem Rückstand durch möglichst wenig Eiswasser das Chlorammonium.

Das ungelöste *d*-Derivat saugte man ab und deckte es einige Male schnell mit Eiswasser. Bei der großen Löslichkeit der *d*-Form erhielt man statt 4.5 g nur 3 g Säure, die als Ammoniumsalz $(\alpha)_D^{20} = \frac{+34^\circ}{d}$ statt $\frac{37^\circ}{d}$ zeigten.

Zur weiteren Reinigung erwärmte man die 3 g mit 20 ccm Wasser und saugte in der Wärme rasch ab. Das Filtrat wurde durch Kochen mit Tierkohle entfärbt und gab beim Einengen 0.6 g optisch einheitliche und reine *d*-Säure. Sie hatte als Salz:

$$[\alpha]_D^{27} = \frac{+0.949 \times 2 \times 100}{5.08 \times d} = \frac{+37^\circ}{d},$$

übereinstimmend mit dem Wert der *l*-Säure. Ebenso schmolz sie wie diese bei 175°.

Zur Spaltung zu *d*-Oxy-prolin (a) erhitzte man 0.5 g mit 15 ccm 25-proz. wässrigen Ammoniak 6 Stdn. auf 95–100°. Man isolierte wie vorher 0.18 g Rohprodukt (statt 0.26) vom Schmp. 272°. Die Lösung dieser Probe in Wasser filtrierte man und fällte sie nach dem Einengen mit Alkohol. Man erhielt 0.15 g glänzende Blättchen. Sie zeigten in Wasser:

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+3.43^\circ \times 2 \times 100}{8.93 \times 1.03} = +74.6^\circ.$$

Die wieder vereinigten Mengen wurden in wenig heißem Wasser gelöst, woraus sich nach längerem Stehen derbe klare Krystalle ebenso gut ausgebildet wie die der *l*-Form abschieden. Ihre optische Untersuchung ergab wenig verändert

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+3.37^\circ \times 2 \times 100}{8.7 \times 1.03} = +75.2^\circ$$

in guter Annäherung an den Wert — 75.7° für den Antipoden.

Für die Analyse wurde die Säure bei 100° getrocknet:

6.52 mg Sbst.: 0.597 ccm N (17°, 764 mm).

C5H9O3N (131). Ber. N 10.69. Gef. N 10.63.

Das *d*-Oxy-prolin schmilzt wie die *l*-Form gegen 274°. Sein Geschmack ist kaum süß, mehr faul.

Hydantoin aus *d*-Phenylisocyanat-oxyprolin (a).

Bei der Reinigung der *d*-Verbindung ging der größte Teil davon mit dem Chlorammonium in Lösung. Zu dieser Flüssigkeit fügte man 5-n. Salzsäure. Nach 2 Tagen begann die Krystallisation langer glänzender Nadeln, die nach weiteren 2 Tagen abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen wurden. Sie wurden aus heißem Wasser umgelöst und an der Luft getrocknet. Ihr Schmelzpunkt lag dann bei etwa 70°. Sie enthielten wie das aus natürlichem *l*-Oxy-prolin gewonnene Anhydrid 2 Moleküle Krystallwasser.

0.1454 g Sbst. geben im Vakuum über Schwefelsäure 0.0194 g Wasser ab.

C12H12O3N2 + 2H2O (268). Ber. H₂O 13.4. Gef. H₂O 13.34.

0.1546 g getr. Sbst.: 0.3506 g CO₂, 0.071 g H₂O.

C12H12O3N2 (232). Ber. C 62.07, H 5.17.

Gef. • 61.85, » 5.11.

Das getrocknete Hydantoin schmolz bei 130—131°. Es zeigte die gleichen Löslichkeiten wie die *l*-Form. Die wässrige Lösung gab folgenden Wert:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{+0.41^\circ \times 100}{0.843 \times 1} = +49.2^\circ$$

gegen —50.4° der *l*-Form.

Spaltung des *d,l*-Phenylisocyanat- γ -oxyprolins (b).

Die Zerlegung geschah mit Hilfe des Chininsalzes in der früher angegebenen¹⁾ Weise.

32.5 g Salz lieferten so aus 50-proz. Alkohol 11.9 g Salz der *l*-Säure vom Schmelzbereich 186—188° in 3 Fraktionen. Die vierte Fraktion von 10 g schmolz von 165—168° und war das Salz der *d*-Säure.

Um sicher reine Säuze zu haben, wurden die ersten drei Fraktionen für sich aus 50-proz. Alkohol umgelöst unter Verwendung der Mutterlaugen der vorhergehenden. Man erhielt 8 g vom unveränderten Schmelzpunkt.

Auch die 10 g Salz der *d*-Säure änderten beim Umkristallisieren aus 80-proz. Alkohol ihren Schmelzpunkt nicht: Ausbeute 7.8 g.

Man vereinigte nun sämtliche Filtrate vom Umlösen und dampfte sie im Vakuum zur Trockne, worauf man den Rückstand in 50 ccm heißem Methylalkohol löste. Nach dem Erkalten und Impfen mit dem *l*-Salz fielen noch 2.6 g vom Schmelzbereich 186—188° aus, während das *d*-Salz in Lösung blieb.

Vielleicht ist überhaupt Methylalkohol als Lösungsmittel bei der Spaltung vorzuziehen, da man anscheinend dabei ohne Verdünnen mit Wasser auskommt und die weiteren Fraktionen durch einfaches Einengen gewinnen kann. Wir werden dies gelegentlich prüfen.

l- γ -Oxy-prolin (b).

Eine Probe von 2 g des *l*-Salzes wurde in das Ammoniumsalz verwandelt und seine Drehung²⁾ übereinstimmend mit dem früheren Wert gefunden:

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-0.71^\circ \times 2 \times 100}{3.13 \times d} = \frac{-45.3^\circ}{d}.$$

Mit der gleichen Probe wurde auch die Spaltung durch Ammoniak ausgeführt, und es konnte in guter Ausbeute (0.3 g) eine Amino-

¹⁾ B. 46, 995 [1913].

²⁾ Der Gehalt ist hier wie in ähnlichen Fällen berechnet aus freier Säure und Lösung.

säure gewonnen werden, die ungereinigt

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{-2.8^\circ \times 2 \times 100}{10.27 \times d} = \frac{54.5^\circ}{d}$$

zeigte.

Bei dem Hauptversuch wurden 8.9 g Chininsalz in das Ammoniumsalz verwandelt, dessen wäßrige Lösung man bei 20 mm eindampfte. Den Rückstand erhitzte man mit 108 ccm wäßrigem 50-proz. Ammoniak 5 Stunden im Rohr auf 90—100°, dampfte dann im Vakuum ein und zog zur Entfernung des Phenylharnstoffs mit Äther aus. Hierauf erwärmte man gelinde mit Methylalkohol, und erhielt so einen krystallinischen Niederschlag von 1.38 g, der von 237—241° schmolz. Das alkoholische Filtrat enthielt noch etwas unverändertes Salz. Man erwärmte deshalb nach dem Eindampfen nochmals mit Ammoniak, gewann allerdings nur noch 0.1 g *l*-Oxy-prolin (b). Im ganzen wurden also bei den beiden Versuchen aus 10.9 g Chininsalz 1.78 g *l*-Oxy-prolin (b) oder 71.6 % der berechneten Ausbeute erhalten.

Zur Reinigung löste man 1.5 g in Wasser, filtrierte und dunstete über Schwefelsäure völlig ein. Den Rückstand löste man in 3 ccm Wasser. Beim Abkühlen in Eis schossen feine Nadeln in wolkenartigen Gebilden an. Sie wurden abgesaugt und zuerst mit 50-proz., dann starkem Alkohol und Äther nachgewaschen. Ihre Menge war 0.9 g, der Schmelzbereich unverändert. Sie enthielten noch 18 % Krystallwasser, das in 2 Tagen an der Luft völlig abgegeben wurde.

Durch ein zweites Umlösen aus Wasser erhielt man 0.45 g, die bei 105° und 15 mm 4.2 % verloren. Ihre Drehung war:

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{-1.51^\circ \times 200}{5.14 \times 1.013} = -58.0^\circ.$$

Bei nochmaligem Umkrystallisieren aus Wasser (0.38 g zu 0.2 g) änderte sich die Drehung nicht:

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{-1.52^\circ \times 200}{5.162 \times 1.014} = -58.1^\circ.$$

Für die Analyse fällte man das Oxy-prolin aus dem Filtrat der 0.2 g mit Alkohol. Es war so frei von Wasser.

0.1511 g Sbst.: 0.2537 g CO₂, 0.0946 g H₂O.

C₅H₉O₃N (131). Ber. C 45.80. H 6.87.

Gef. » 45.79, » 6.98.

Das *l*-*γ*-Oxy-prolin (b) schmilzt bei 238—241° unter schließlicher Aufschäumung und Zersetzung. Es löst sich in etwa 4 Teilen eiskaltem Wasser; in heißem beliebig leicht und krystallisiert daraus in feinen Nadeln mit Krystallwasser, das sehr leicht fortgeht und deshalb wechselnd gefunden wird. In Methylalkohol ist es äußerst wenig,

sonst kaum löslich. Der Geschmack ist süß-sauer, die Reaktion auf Lackmus ganz schwach sauer.

d-γ-Oxy-prolin (b).

Das umkristallisierte, bei 165—168° schmelzende Chininsalz enthielt das reine *d*-Phenylisocyanat-oxy-prolin (b), denn dieses zeigte, in der berechneten Menge Ammoniak gelöst,

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+0.75^\circ \times 200}{3.36 \times d} = \frac{+44.6^\circ}{d}.$$

Die gleiche Verarbeitung wie oben von 7.8 g Chininsalz lieferte 1.3 g krystallinisches Spaltprodukt vom Schmelzbereich 237—241° oder 73 % der berechneten Ausbeute an Oxy-prolin. Das aschefreie Rohprodukt zeigte

$$[\alpha]_D^{17} = \frac{+1.48^\circ \times 200}{4.995 \times 1.013} + 58.5^\circ.$$

Bei zweimaligem Umlösen der Säure aus 1 $\frac{1}{2}$ —2 Tln. heißem Wasser, wobei man aus 1.05 g 0.25 g filzige Nadeln mit 8 % Wasser erhielt, änderte sich die Drehung nicht:

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+1.51^\circ \times 200}{5.079 \times 1.013} = +58.6^\circ.$$

Aus den vom Umlösen herstammenden Filtraten fällte man durch Alkohol 0.6 g feine Nadeln.

0.1693 g Sbst. (bei 105° getr.): 0.2844 g CO₂, 0.1014 g H₂O.

C₅H₉O₃N (131). Ber. C 45.80, H 6.87.

Gef. » 45.81, » 6.70.

Die Eigenschaften des *d*-Oxy-prolins (b) sind die gleichen wie die der *l*-Säure. Nur ist der Geschmack fade. Beide Säuren enthalten, aus Wasser bei 0° abgeschieden, Krystallwasser. Für 2 H₂O sind 21.55 % berechnet, während wegen leichter Verwitterung, die in 24 Stdn. stets vollständig ist, nur zwischen 4 % und 18 % gefunden wurden.

Im Anschluß daran wurden die aus Wasser bei gewöhnlicher Temperatur auskristallisierten inaktiven Oxy-pyroline a und b geprüft. Sie erwiesen sich als krystallwasserfrei.

Die a-Säure bildete flache, rhombische, die b-Säure dicke, sechskantige Tafeln.

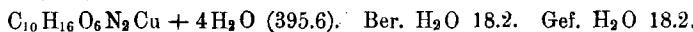
Vergleich des durch Baryt bei 200° racemisierten natürlichen Oxy-prolins mit dem Gemisch von *l*-Oxy-prolin (a) und *d*-Oxy-prolin (b).

0.254 g *l*-Oxy-prolin (a) und genau die gleiche Menge *d*-Oxy-prolin (b) wurden zusammen in 8 g Wasser gelöst. Die Lösung zeigte

$$[\alpha]_D^{20} = - \frac{0.51^\circ \times 100}{5.978 \times 1.017} = - 8.4^\circ \text{ } (\pm 0.3^\circ).$$

Nach dem Verdünnen mit Wasser kochte man die Lösung eine Stunde mit gepulvertem Kupferoxyd, filtrierte und dunstete in der Luftleere über Schwefelsäure ein. Man erhielt 0.35 g, 0.16 g und 0.07 g himmelblaue kleine Prismen, im ganzen 0.58 g statt 0.77 g.

Die 0.35 g Sbst. gaben lufttrocken bei 105° und 15 mm über P₂O₅ unter Violettwerden Wasser ab.



Die aus dem Salz zurückgewonnene Säure, die gegen 260° unter Zersetzung schmolz, zeigte

$$[\alpha]_D^{23} = - \frac{0.56^\circ \times 100}{6.38 \times 1.019} = - 8.6^\circ.$$

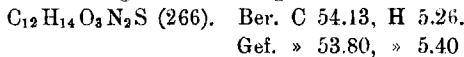
Diese Drehungswerte, wie Zusammensetzung des Kupfersalzes und seine Eigenschaften, wie die der freien Säure sind in völliger Übereinstimmung mit den Befunden bei dem Racemisierungsprodukt des natürlichen Oxy-prolins.

d, l-Phenylsenföl-γ-oxyprolin (a).

Eine Lösung von 1 g Oxy-prolin (a) in 7.9 ccm *n*-Lauge schüttelte man eine Stunde mit 1.2 g Phenylsenföl. Dann ätherte man aus und entfernte gelösten Äther durch Evakuieren. Statt der berechneten Menge gab man darauf nur 7.5 ccm *n*-Salzsäure zu. Es bildeten sich warzenförmige Krystalle, die bei 0° abgesaugt und mit Eiswasser gründlich ausgewaschen wurden. Menge 1.5 g.

Der Körper wurde, um etwa entstandenes Anhydrid zu entfernen, über Nacht mit Chloroform digeriert, abgesaugt und nachgewaschen. Die Menge war jedoch kaum verändert.

Man trocknete im Exsiccator über Chlorcalcium. Der Verlust war 3.2%.
0.1561 g Sbst.: 0.3079 g CO₂, 0.0749 g H₂O.



Das Derivat schmolz, mäßig schnell erhitzt, bei 147—149°, ebenso wie das Anhydrid, in das es leicht übergeht, z. B. beim Trocknen bei 65° oder beim Umlösen aus heißem Wasser, wie die Analyse derartiger Präparate erkennen ließ.

Das Derivat ist in Alkohol und Aceton ziemlich löslich, in Äther, Chloroform, Benzol unlöslich. Von Bicarbonatlösung wird es leicht aufgenommen.

Lacton oder Hydantoin aus Phenylsenföl-oxyprolin (a).

0.8 g isolierte oder noch in alkalischer Lösung befindliche Säure, C₁₂H₁₄O₃N₂S, wurden mit 10 ccm 12 *n*. Salzsäure auf dem Wasser-

bade bis auf 5 ccm eingedampft. Nach längerem Stehen in Eis saugte man die abgeschiedenen feinen Nadeln ab, wusch sie mit Säure nach und löste sie aus 35 ccm heißer 2.5 n. Salzsäure um. Menge 0.5 g.

Man trocknete bei 105° und 15 mm. Kein Verlust.

0.1599 g Sbst.: 0.3387 g CO₂, 0.0706 g H₂O.

C₁₂H₁₂O₂N₂S (248). Ber. C 58.06, H 4.84.

Gef. » 57.77, » 4.90.

Das Anhydrid schmilzt bei 145—148°.

Es löst sich in etwa 39 Tln. heißem Wasser und krystallisiert daraus in feinen Nadeln.

In Alkohol, Aceton, Chloroform und Eisessig ist es leicht, in Äther schwerer löslich. Von Bicarbonat oder Soda wird es nicht aufgenommen.

Phenylsenföl- γ -oxyprolin (b).

Aus 1 g Oxy-prolin (b) wurde in derselben Weise und durch die gleiche Reinigung mit Chloroform das Derivat in einer Menge von 1.55 g erhalten. Es wurde für die Analyse bei 105° und 15 mm getrocknet.

0.1582 g Sbst.: 0.3145 g CO₂, 0.0743 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₃N₂S (266). Ber. C 54.13, H 5.26.

Gef. » 54.22, » 5.22.

Der Körper schmilzt bei 155—156°. Er verlor bei 105° kein Wasser und ist insofern beständiger als das Derivat (a).

Er löst sich unter teilweisem Übergang ins Anhydrid in 26 Tln. heißem Wasser und krystallisiert daraus in quadratischen Täfelchen. In Äther, Chloroform, Benzol ist er unlöslich, in Alkohol ziemlich, in Aceton leicht löslich, ebenso in Bicarbonat.

Lacton oder Hydantoin aus Phenylsenföl-oxyprolin (b).

Darstellung und Umlösen geschah wie beim Körper (a). Für die Analyse trocknete man bei 105° und 15 mm. Kein Verlust.

0.1724 g Sbst.: 0.3672 g CO₂, 0.0754 g H₂O.

C₁₂H₁₂O₂N₂S (248). Ber. C 58.06, H 4.84.

Gef. » 58.09, » 4.85.

Das Anhydrid schmilzt bei 146—148.

Es löst sich in rund 24 Tln. heißem Wasser und krystallisiert daraus in kleinen Nadeln. In Alkohol, Aceton, Chloroform, Eisessig und heißem Benzol ist es leicht, in Äther schwerer löslich.