

krystallisiert; Schmp. 95–96°. Ausb. 75% d.Theorie. Die Verbindung ist identisch mit einem aus *d,l*-Tryptophan hergestellten Vergleichspräparat von *N*-Carbäthoxy-tryptophan-äthylester.

d,l-Tryptophan: 3 g *N*-Carbäthoxy-tryptophan-äthylester, 10 ccm 2*n* NaOH und 10 ccm Alkohol werden auf dem Wasserbad erhitzt, bis der Alkohol verdampft ist. Es wird noch 1 g Natriumhydroxyd zugegeben und im siedenden Wasserbad 5 Stdn. erwärmt.

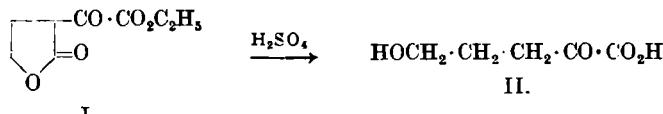
Beim Neutralisieren mit Eisessig und Zugabe von 10 ccm Alkohol fallen 1.3 g Tryptophan aus; Schmp. 262–263° (Zers.).

49. Hans Plieninger: Eine Synthese der δ -Oxy- α -amino-valeriansäure und ihre Überführung in Prolin.

[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.-G., Ludwigshafen.]
(Eingegangen am 23. Januar 1950.)

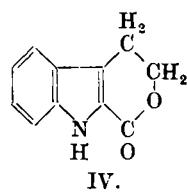
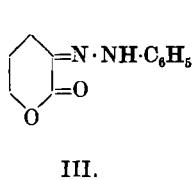
Die Kondensation des γ -Butyrolactons mit Oxalester führt zum Butyrolacton- α -glyoxylsäure-äthylester. Durch Säurespaltung erhält man δ -Oxy- α -keto-valeriansäure. Die reduzierende Aminierung gibt δ -Oxy- α -amino-valeriansäure, aus der *d,l*-Prolin mit guter Ausbeute hergestellt werden kann.

Kondensiert man Butyrolacton mit Oxalester unter Einwirkung von Natrium, so bildet sich durch Esterkondensation Butyrolacton- α -glyoxylsäureäthylester (I).



Dieser spaltet als Derivat der Oxalessigsäure unter dem Einfluß von verd. Schwefelsäure Kohlendioxyd ab unter gleichzeitiger Verseifung. Man erhält eine Lösung der δ -Oxy- α -keto-valeriansäure (II).

Die Isolierung der reinen Säure gelang bisher nicht, doch läßt sich aus der Lösung das Phenylhydrazon des α -Keto- δ -valerolactons (III) in sehr guter Ausbeute abscheiden. Das zuerst entstehende ölige Phenylhydrazon wird unter dem Einfluß starker Salzsäure fest.



Die Struktur des Lactons wurde erhärtet durch Umlagerung nach E. Fischer in das Indol-Derivat IV.

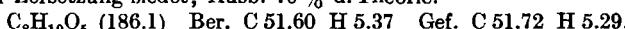
Durch reduzierende Aminierung der rohen δ -Oxy- α -keto-valeriansäure (II) oder durch reduktive Spaltung ihres Phenylhydrazons kommt man zur δ -Oxy-

α -amino-valeriansäure, die bereits von Soerensen hergestellt wurde¹⁾. Diese lässt sich in guter Ausbeute durch trockenes Erhitzen ihres Hydrochlorids auf 170° in das Hydrochlorid des Prolin überführen. Dieses Verfahren ist dem von Soerensen wegen der besseren Ausbeute und der einfacheren Durchführung überlegen. Es sei hier noch auf die Arbeit von N. F. Albertson und J. L. Fillmann²⁾ verwiesen, in der die bisher beste Synthese für Prolin beschrieben ist.

Beschreibung der Versuche.

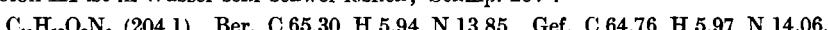
Butyrolacton- α -glyoxylsäure-äthylester (I): 3 Mol Natrium werden in 2 l ab-sol. Äther als feiner Drahtfein gepreßt. Hierzu gibt man unter leichter Erwärmung $1/3$ einer Mischung aus 3 Mol Butyrolacton und 3 Mol Oxalsäure-diäthylester und bringt die Reaktion durch Zugabe von etwas Alkohol in Gang. Nach 1–2 Stdn. setzt sie heftig ein; man gibt von dem Gemisch unter kräftigem Turbinieren weiter zu. Wenn alles Natrium zersetzt ist, wird der Äther abdestilliert und der abgekühlte Rückstand mit Eis zersetzt.

Jetzt wird mit gekühlter Schwefelsäure angesäuert und gründlich ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers bleibt ein Öl zurück, das bei 160–165°/2 Torr unter leichter Zersetzung siedet; Ausb. 70 % d. Theorie.

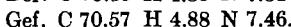
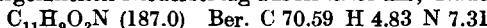


Das rohe Produkt ist für die weiteren Umsetzungen geeignet. Geht man vom Oxalsäure-dimethylester aus, so sind die Ausbeuten schlechter. Man erhält Butyrolacton- α -glyoxylsäure-methylester vom Schmp. 117°.

Phenylhydrazon des α -Keto- δ -valerolactons (III): 120 g des Butyrolacton-glyoxylsäureesters I werden mit 300 ccm 2 n H₂SO₄ so lange unter Rückfluß erhitzt, bis kein Kohlendioxyd mehr entweicht. Nach Zugabe von 50 g Natriumacetat wird mit 70 g Phenylhydrazin versetzt; dazu gibt man 10 ccm Eisessig. Es scheidet sich unter Erwärmung ein schweres, gelbes Öl ab; die Reaktion wird auf dem Wasserbad vervollständigt. Bei Zugabe von 1 l Salzsäure tritt sofort Krystallisation ein. Das entstandene Lacton III ist in Wasser sehr schwer löslich; Schmp. 207°.



Lacton der 3-Oxyäthyl-indol-carbonsäure-(2) (IV): 10 g des Phenylhydrazons III werden in 50 ccm Eisessig aufgeschlämmt und Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Reaktionsgemisch soll sich auf etwa 50° erhitzen. Schließlich wird 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in Wasser und krystallisiert den ausgefallenen Niederschlag aus Alkohol um; Nadeln vom Schmp. 195°.



δ -Oxy- α -amino-valeriansäure: 160 g Butyrolacton- α -glyoxylsäure-äthylester (I) werden mit 400 ccm 2 n H₂SO₄ zum Sieden erhitzt, bis kein Kohlendioxyd mehr abgespalten wird. Es wird mit Natronlauge alkalisch gemacht und unter Eiskühlung Ammoniak eingeleitet. Wenn Sättigung erreicht ist, wird vom Natriumsulfat abgesaugt.

Die Lösung wird mit Raney-Nickel versetzt und mit 40–60 Atü Wasserstoff bei 90° behandelt. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das klare Filtrat wird bis fast zur Trockne eingedampft und mit Alkohol aufgenommen. Nach Filtration vom Natriumsulfat wird mit Eisessig angesäuert, wobei 55 g δ -Oxy- α -amino-valeriansäure auskrystallisiert; Schmp. 218–220°.

d,l-Prolin: 13 g δ -Oxy- α -amino-valeriansäure werden mit 10 ccm konz. Salzsäure im offenen Gefäß 4 Stdn. auf 170° erhitzt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und die Lösung mit 30 g Bleioxyd 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wird abfiltriert und das Filtrat mit Schwefelwasserstoff gefällt. Nach dem Absaugen des Bleisulfids wird trocken gedampft. Der Rückstand wird in heißem Alkohol gelöst; beim Abkühlen krystallisiert 6 g Prolin vom Schmp. 200–202° aus.

¹⁾ Compt. rend. Trav. Lab. de Carlsberg-Kopenhagen 6, 137 [1905].

²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 71, 2819 [1949].