

D-Galaktonsäure wird durch mehrstündiges Erhitzen auf dem Wasserbad i. Vak. lactonisiert und mit Natriumamalgam zu *D-Galaktose* reduziert. Nach der von N. SPERBER, H. E. ZAUGG und W. M. SANDSTROM¹²⁾ angegebenen Methode kann die Ausbeute 82.4% erreichen.

¹²⁾ J. Amer. chem. Soc. 73, 2933 [1951].

KURT HASSE und ALFRED WIELAND

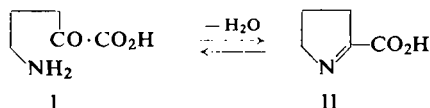
Zur Darstellung von Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2) und eine neue Prolinsynthese

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 27. April 1960)

Herrn Professor Dr. F. Micheel zum 60. Geburtstag

2.3-Dioxo-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester wird durch Oxalesterkondensation aus Pyrrolidon-(2) dargestellt und zu α -Keto- δ -amino-valeriansäure-hydrochlorid (offene Form von Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2)) hydrolysiert. Letztere Verbindung ist zu Prolin hydrierbar.

α -Keto- δ -amino-valeriansäure (I) und die mit ihr in wäßriger Lösung im Gleichgewicht stehende cyclische Form: Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2) (II) sind Intermediärprodukte des Prolinstoffwechsels. II entsteht bei der enzymatischen Oxydation des Prolins und ist möglicherweise eine Vorstufe der Biogenese des Prolins, denn sie läßt sich enzymatisch mit DPNH zu L-Prolin reduzieren.



A. MEISTER¹⁾ hat II durch enzymatische Oxydation von *N* ^{δ} -Carbobenzoxy-ornithin als Hydrobromid erhalten. SKURSKY und MACHOLAN²⁾ konnten das Hydrochlorid der wahrscheinlich offenkettigen Form I darstellen. Sie führten γ -Phthalimido-buttersäure über eine größere Zahl von Zwischenstufen in δ -Phthalimido- α -keto-valeriansäure über, aus der das Hydrochlorid von I durch Hydrolyse gewonnen werden konnte.

Für weitere enzymatische Untersuchungen schien eine einfache Methode zur Darstellung von Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2) oder ihrer offenkettigen Form wünschenswert. Wir beschreiben die Gewinnung von α -Keto- δ -amino-valeriansäure-hydrochlorid über eine Oxalesterkondensation des Pyrrolidons-(2) in zwei Stufen. Die saure Lösung dieser Verbindung ist im präparativen Maßstab zu Prolin hydrierbar.

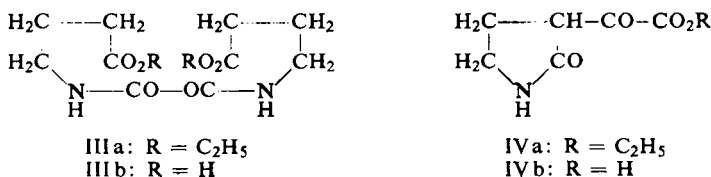
¹⁾ J. biol. Chemistry 206, 577 [1954].

²⁾ L. MACHOLAN und L. SKURSKY, Chem. Listy 49, 1385 [1955]; C. A. 50, 5572 [1956]. L. MACHOLAN, Chem. Listy 50, 1818 [1956]; C. A. 51, 4274 [1957]. L. SKURSKY und L. MACHOLAN, Collect. czechoslov. chem. Commun. 23, 150 [1958]; C. A. 51, 11253 [1957].

OXALESTERKONDENSATION VON PYRROLIDON-(2)

Die Kondensation von Pyrrolidon-(2) mit Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat führt bei Raumtemperatur überwiegend zu *N*-acylierten Verbindungen. β -Ketosäureester bilden sich nur in geringem Ausmaße.

Bei der Kondensation in Äther oder Benzol bei 20–30° entsteht in fast quantitativer Ausbeute das *N*-substituierte Oxamid IIIa. Der neutrale Ester ergibt bei partieller saurer Hydrolyse die entsprechende Dicarbonsäure IIIb. Die alkalische Hydrolyse führt zu Oxalsäure und γ -Amino-buttersäure. Der Ester IIIa bildet sich wahrscheinlich durch *N*-Acylierung des Pyrrolidons, an die sich eine Öffnung des Lactamrings durch Alkoholyse anschließt.



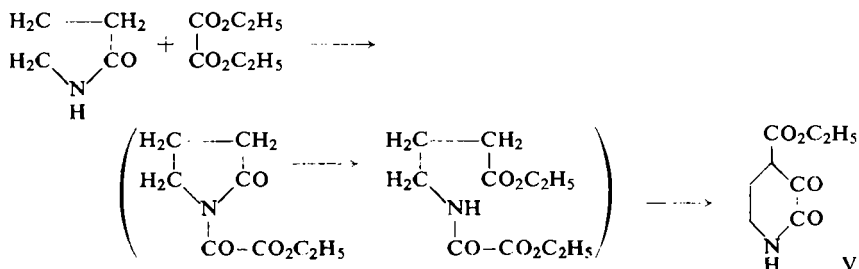
In sehr geringer Ausbeute kristallisierte aus dem Öl des Kondensats ein β -Ketosäureester C₈H₁₁NO₄ vom Schmp. 132°, offensichtlich 3-Äthoxalyl-pyrrolidon-(2) (IVa). Nach alkalischer Hydrolyse waren γ -Amino-buttersäure und Oxalsäure nachweisbar. Partielle Hydrolyse mit Salzsäure läßt das Oxalyl-pyrrolidon IVb entstehen. Diese Monocarbonsäure gibt noch wie das Ausgangsmaterial die für β -Ketoverbindungen charakteristische Violettfärbung mit Eisen(III)-chloridlösung. Aus wäßriger Lösung läßt sich ein Dinitrophenylhydrazon fällen. IVb ist gegenüber Säuren verhältnismäßig beständig. Erst nach einstündiger Hydrolyse mit kochender Salzsäure (1:1) ist die Zersetzung beendet (Probe mit FeCl₃). Im Papierchromatogramm des Hydrolysats ist ein Reaktionsprodukt vom R_F-Wert 0.28³⁾ nachweisbar, das mit Ninhydrin, *o*-Amino-benzaldehyd und Dinitrophenylhydrazin reagiert. Aus der sauren Lösung des Hydrolysats fällt mit Dinitrophenylhydrazin das bekannte Hydrazon der α -Keto- δ -amino-valeriansäure.

Wird die Oxalesterkondensation des Pyrrolidons dagegen in siedendem Benzol durchgeführt, so entsteht in fast quantitativer Ausbeute ein β -Ketosäureester C₈H₁₁NO₄ vom Schmp. 148°, isomer mit dem Äthoxalyl-pyrrolidon IVa. Seine Eigenschaften sind mit der Formulierung V vereinbar. Die beiden isomeren Ester werden in gleicher Weise durch alkalische Hydrolyse zu Oxalsäure und γ -Amino-buttersäure gespalten. Beide Ester geben bei der sauren Hydrolyse α -Keto- δ -amino-valeriansäure, jedoch mit erheblich verschiedener Reaktionsgeschwindigkeit. Während die vollständige Hydrolyse von IVa eine Stunde erfordert, findet die Reaktion bei V unter gleichen Bedingungen schon nach 5 Minuten ihr Ende. Die Zuordnung der Formeln für die Isomeren wird weiter gestützt durch den Befund, daß es — im Gegensatz zu IVa — bei vorsichtiger Hydrolyse nicht gelingt, die dem Ester V entsprechende Carbonsäure, eine β -Ketosäure, zu fassen.

Die Bildungsweise von V wird verständlich, wenn man annimmt, daß primär ein *N*-acyliertes Butyrolactam entsteht, dessen Ring alkoholytisch geöffnet wird. Durch

³⁾ n-Butanol/Eisessig/Wasser (62:12:26).

intramolekulare Esterkondensation kann sich dann das Dioxo-piperidinderivat bilden.

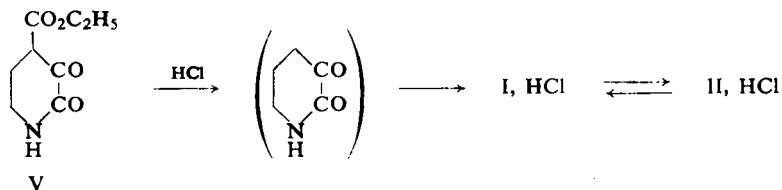


Eine Stütze findet diese Hypothese in der Tatsache, daß auch das Oxamid IIIa unter den gleichen Bedingungen wie oben, d. h. durch Kochen in Benzol bei Gegenwart von Kaliumäthylat, in V übergeführt wird. Hierbei muß eine Oxamidbindung alkoholytisch gespalten werden, worauf unter Cyclisierung das Dioxo-piperidin-derivat entstehen kann.

Die Oxalesterkondensation des *N*-Benzoyl-pyrrolidons-(2) haben K. LANG und G. SCHMID⁴⁾ in Äther vorgenommen. Nach anschließender Hydrolyse konnten die Autoren das Dinitrophenylhydrazon der α -Keto- δ -amino-valeriansäure isolieren, nicht jedoch die Säure selbst. Intermediärverbindungen wurden nicht gefaßt. Wir fanden, daß unter diesen Bedingungen die Ausbeute an Hydrazon unter 15% bleibt, da bei den niedrigen Arbeitstemperaturen auch hier im wesentlichen eine Reaktion des Oxalesters nur am Stickstoff eintritt. Der gelbe Niederschlag, der bei der Kondensation entstand, ergab bei der Zersetzung mit kalter Salzsäure ein nicht kristallisierendes Öl. Nach partieller Hydrolyse mit Salzsäure (1:1) erhielten wir zwei Verbindungen, die sich als *N*-Oxalyl- γ -amino-buttersäure (Schmp. 163–164° u. Zers.) und 3-Oxalyl-pyrrolidon-(2) (IVb) (Zers. bei 205°) erwiesen. *N*-Oxalyl- γ -amino-buttersäure entsteht in 36-proz. Ausbeute. Sie wird durch Hydrolyse mit Salzsäure in γ -Amino-buttersäure und Oxalsäure gespalten. Die zweite Verbindung (Ausbeute 13%) ist identisch mit dem Verseifungsprodukt (IVb) des 3-Äthoxalyl-pyrrolidons-(2) (IVa). Sie läßt sich mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{HCl}$ in diesen Ester überführen.

DARSTELLUNG VON α -KETO- δ -AMINO-VALERIANSÄURE-HYDROCHLORID (I)

V ist somit leicht zugänglich und daher als Ausgangsmaterial zur Darstellung von α -Keto- δ -amino-valeriansäure (I) geeignet. Die decarboxylierende Hydrolyse mit kochender Salzsäure (1:1) ist nach 5–10 Minuten beendet. Beim Eindampfen des Hydrolysats kristallisiert das Hydrochlorid von I mit Zers.-P. 113° in über 80-proz. Ausbeute aus.



⁴⁾ Biochem. Z. 322, 1 [1951].

Das Hydrochlorid von I ist aus IVb gleichfalls präparativ erhältlich, doch ist dieses Ausgangsmaterial weit weniger leicht zugänglich (s. o.). Auch führen die hier notwendigen langen Verseifungszeiten zu einer teilweisen Zersetzung des gewünschten Endproduktes. Eine Reinigung kann in diesem Falle durch Säulenchromatographie an Dowex 50 erfolgen.

o-Amino-benzaldehyd, ein Reagenz auf C=N-Doppelbindungen⁵⁾, gibt in schwach saurer Lösung der α -Keto-aminosäure I eine gelborange Färbung, die wahrscheinlich einem Dihydrochinazolinium-Derivat zuzuschreiben ist. Demnach muß angenommen werden, daß zumindest in Lösung ein Teil der Verbindung in cyclisierter Form als Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2) (II) vorliegt. Auch katalytisch erregter Wasserstoff (Platinosyd) greift die cyclische Form unter Bildung von Prolin an.

Wasserstoffperoxyd oxydiert die Keto-aminosäure zu γ -Amino-buttersäure. Mit Dinitrophenylhydrazin fällt in salzsaurer Lösung ein Hydrazon vom Schmp. 218 bis 219°. Es bleibt jedoch unsicher, ob das kristallisierte Hydrochlorid die Struktur der offenen oder cyclischen Form besitzt. Während das von MEISTER¹⁾ durch enzymatische Oxydation von *N*⁸-Carbobenzoxy-ornithin erhaltene Hydrobromid C₅H₇NO₂·HBr offensichtlich das Salz der Δ^1 -Pyrrolincarbonsäure ist, hat die aus V zugängliche, um 1 H₂O reichere Verbindung die Zusammensetzung C₅H₉NO₃·HCl eines Keto-aminovaleriansäure-hydrochlorids. Das Fehlen der für eine C=N-Doppelbindung charakteristischen Absorptionsbande bei 6.0–6.2 μ im IR-Spektrum steht ebenfalls mit der offenkettigen Struktur im Einklang. In Lösung sind jedoch beide Formen von Bedeutung.

Das Verhalten der Ketoaminosäure bzw. Pyrrolincarbonsäure in wäßriger Lösung in verschiedenen *p*_H-Bereichen zeigt Ähnlichkeit mit dem des Δ^1 -Piperideins. Dieses cyclische Aldimin, das von C. SCHÖPF und Mitarbb.⁶⁾ eingehend untersucht wurde, ist recht beständig in stark saurem und stark alkalischem Medium; es erfährt jedoch in neutralem Medium eine rasche Dimerisierung nach Art einer Aldolreaktion. Über die Chemie des Δ^1 -Pyrrolins ist wenig bekannt, doch liegt auch bei dieser Verbindung das Maximum der Unbeständigkeit um *p*_H 7. Auch Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2) ist in salzsaurer Lösung über lange Zeit unzersetzt haltbar, bei *p*_H 6 hingegen unbeständig. Aus dem Papierchromatogramm ist zu ersehen, daß das Ausgangsmaterial mit dem *R*_F-Wert 0.28³⁾ in wenigen Stunden verschwindet zugunsten einer neuen Verbindung (*R*_F 0.14), die ebenfalls mit Ninhydrin und *o*-Amino-benzaldehyd reagiert. Das neue Produkt ist, in Analogie zum Verhalten des Piperideins, wohl als ein Dimeres anzusehen. In alkalischem Medium schon ab *p*_H 8 ist Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(2) wieder weitgehend beständig.

Läßt man eine Lösung des α -Keto- δ -amino-valeriansäure-hydrochlorids bei verschiedenem *p*_H stehen und säuert dann mit Salzsäure wieder an, so ergibt sich nach 7 Std. das Bild nachstehender Tabelle. Die Zahlen bedeuten die relativen, ge-

<i>R</i> _F	<i>p</i> _H					
	1	4	6.2	6.9	8	13
0.28	4	3	0	2	3	4
0.13	0	1	4	3	0	0

⁵⁾ C. SCHÖPF und F. ÖCHSLER, Liebigs Ann. Chem. **523**, 1 [1936].

⁶⁾ C. SCHÖPF, F. BRAUN, A. KOMZAK und E. JACOBY, Liebigs Ann. Chem. **559**, 1 [1948]; H. KRIMM, Dissertat., Techn. Hochschule Darmstadt 1950.

schätzten Intensitäten der Flecken auf dem Papierchromatogramm nach dem Besprühen mit *o*-Amino-benzaldehyd.

Δ^1 -Pyrrolin-carbonsäure-(5), ein weiteres Intermediärprodukt des Stoffwechsels von Aminosäuren, zeigt in wäßriger Lösung ein ähnliches Verhalten⁷⁾.

DARSTELLUNG VON DL-PROLIN

α -Keto- δ -amino-valeriansäure wird in saurer, wäßriger Lösung mit Platinoxid als Katalysator zu DL-Prolin hydriert. Die leichte Zugänglichkeit von V und der schnelle und weitgehend einheitliche Verlauf der Hydrolyse dieses Esters mit Salzsäure zum α -Keto- δ -amino-valeriansäure-hydrochlorid eröffnet einen bequemen Weg zur Darstellung von Prolin. Dabei braucht die Ketoaminosäure, wie im Versuchsteil beschrieben, als Zwischenstufe nicht isoliert zu werden.

Die Ausbeute an reinem Prolin beträgt 71 %, bezogen auf V.

Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, der den einen von uns (A. W.) durch die Gewährung eines Stipendiums unterstützt hat, möchten wir an dieser Stelle herzlich danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N,N'-Oxalyl-bis-[γ -amino-buttersäure-äthylester] (IIIa): 10 g Kalium löst man in 100 ccm absol. Äthanol und zieht den größten Teil des überschüss. Alkohols i. Wasserstrahlvak. ab, bis die Masse glasige Konsistenz annimmt. Nachdem das Kaliumäthylat in 200 ccm Äther gelöst ist, wird ein Gemisch von 25 ccm Pyrrolidon-(2) und 50 ccm Oxalsäure-diäthylester in 50 ccm Äther zugesetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein Niederschlag aus. Nach 24 Stdn. werden 100 ccm Salzsäure (1 : 4) hinzugefügt. Aus der eingeeengten äther. Lösung kristallisieren 90 % d. Th. IIIa vom Schmp. 106° (aus Wasser oder Äthanol).

$C_{14}H_{24}N_2O_6$ (316.3) Ber. C 53.15 H 7.65 N 8.86 Gef. C 53.40 H 7.57 N 8.87

N,N'-Oxalyl-bis-[γ -amino-buttersäure] (IIIb): 1 g IIIa wird in 5 ccm Salzsäure (1 : 1) 1 Stde. auf 80° erwärmt. Aus der eingeeengten Lösung kristallisiert die Säure IIIb mit Schmp. 210°.

$C_{10}H_{16}N_2O_6$ (260.2) Ber. C 46.15 H 6.20 N 10.77 Gef. C 45.80 H 6.32 N 10.83

3-Äthoxalyl-pyrrolidon-(2) (IVa)

a) Aus Pyrrolidon-(2): Dampft man bei der oben beschriebenen Kondensation nach dem Ansäuern mit HCl die äther. Schicht i. Vak. ein (Badtemperatur 120°), so kristallisiert aus dem verbleibenden Öl IVa vom Schmp. 132° (aus Äthanol).

$C_8H_{11}NO_4$ (185.2) Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.56 Gef. C 51.79 H 5.83 N 7.88

b) Aus 3-Oxalyl-pyrrolidon-(2) (IVb): 0.75 g IVb, bereitet durch Kondensation von Benzoylpyrrolidon mit Oxalester, läßt man unter 20 ccm stark salzsaurem, wasserfreiem Äthanol 36 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, bis schließlich alle Kristalle gelöst sind. Nachdem der Alkohol i. Vak. abgezogen ist, wird der trockene Rückstand 2 mal aus Äthanol/Petroläther und 2 mal aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 131–132°.

3-Oxalyl-pyrrolidon-(2) (IVb)

a) Aus 3-Äthoxalyl-pyrrolidon-(2) (IVa): 0.5 g IVa, gelöst in 5 ccm Salzsäure (1 : 1), werden 30 Min. auf 80° erwärmt. Zersetzung oberhalb von 205°.

$C_6H_7NO_4$ (157.1) Ber. C 45.86 H 4.49 N 8.92 Gef. C 46.14 H 4.53 N 9.28

⁷⁾ K. HASSE und A. WIELAND, unveröffentlicht.

b) *Durch Kondensation von N-Benzoyl-pyrrolidon-(2) mit Oxalester und anschließende partielle Hydrolyse*: 4 g Kalium unter 60 ccm Äther versetzt man in einem Rundkolben (Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter) im Laufe einer Stde. mit 13.8 g absol. Äthanol und bringt alles Kalium innerhalb von 3–4 Stdn. durch Erwärmen auf dem Wasserbad in Lösung. Der Kolbeninhalt wird bei 0–5° unter Rühren mit 14.6 g *Oxalsäure-diäthylester* versetzt. Nach 10 Min. werden 18.9 g *N-Benzoyl-pyrrolidon-(2)*⁴⁾, gelöst in 27 ccm wasserfreiem Dioxan, im Laufe einer halben Stde. zugegeben. Während des Zutropfens beginnt sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden. Nach 1 Stde. wird die Fällung durch Zugabe von 150 ccm Äther vervollständigt. Nach 12 Stdn. wird der Niederschlag abfiltriert und i. Vak. getrocknet (23 g). Sodann wird das Kondensationsprodukt in ein gekühltes Gemisch von 40 ccm Wasser, 15 ccm Salzsäure und 30 ccm Chloroform unter Rühren eingetragen. Aus der Chloroform-Schicht hinterbleibt nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. ein braunes Öl, das nicht zur Kristallisation gebracht werden kann. Das Öl löst sich unter heftigem Rühren bei 90° innerhalb von 10 Min. in 40 ccm 6 *n* HCl. Nach Filtration der heißen Lösung fällt IVb langsam aus. Ausb. 2 g (13% d. Th.). Die Nadeln, aus Wasser umkristallisiert, sintern oberhalb von 205° unter Zers.

Aus der eingeeengten Mutterlauge scheiden sich 5.6 g (36% d. Th.) *N-Oxalyl- γ -aminobuttersäure* vom Schmp. 163–164° (Zers.) aus. Umkristallisation aus Wasser oder Aceton.

$C_6H_9NO_5$ (175.1) Ber. C 41.14 H 5.18 N 8.00 Gef. C 41.70 H 5.44 N 8.19

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von IVb: 20.4 mg IVb, gelöst in 10 ccm Wasser, werden mit 15 ccm einer 1-proz. Lösung von 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 2 *n* HCl versetzt. Schmp. 221° (Zers.).

$C_{12}H_{11}N_5O_7$ (337.2) Ber. C 42.73 H 3.29 N 20.77 Gef. C 42.52 H 3.82 N 20.62

*2.3-Dioxo-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester*⁸⁾ (V): In einen Dreihalskolben, versehen mit Rückflußkühler und Rührer, bringt man einige Körnchen Jod und eine Spatelspitze Hg_2Cl_2 als Katalysator sowie 50 ccm absol. Benzol und 20 g Kalium. 40 ccm absol. Äthanol werden in solchen Portionen zugefügt, daß die Reaktion lebhaft bleibt. Dann gibt man ein Gemisch von 30 ccm Äthanol und 150 ccm Benzol hinzu. Gegen Ende der Reaktion kann man leicht erwärmen und löst dann das Alkoholat durch Zugabe von 300 ccm Benzol auf.

Die Lösung des Kaliumäthylats versetzt man unter Rühren mit 43 g *Pyrrolidon-(2)* und 73 g *Oxalsäure-diäthylester*, wonach eine heftige Reaktion einsetzt und ein farbloser Niederschlag abgeschieden wird. Das Reaktionsprodukt wird 18 Stdn. unter Rühren gekocht (Ölbäd 90°). Dabei geht der Niederschlag in Lösung und eine neue Verbindung scheidet sich ab. Die noch warme hellgelbe Reaktionsmischung wird mit 80 ccm 6 *n* HCl versetzt. Die heiße benzolische Lösung wird dekantiert und die wäßrige Lösung (einschließlich des KCl-Niederschlags) nochmals mit Benzol extrahiert. Aus den eingeeengten benzolischen Lösungen kristallisiert das *Dioxopiperidin V* vom Schmp. 148°. Ausb. 80% d. Th., die Mutterlauge enthält weitere 10%.

$C_8H_{11}NO_4$ (185.2) Ber. C 51.88 H 5.99 N 7.56 Gef. C 51.86 H 6.04 N 7.60

3-Hydroxy-4-carbäthoxy-piperidon-(2): Eine alkohol. Lösung von 370 mg V wird mit PtO_2/H_2 bei 760 Torr und 20° hydriert. Nach dem Eindampfen der Lösung hinterbleibt ein Rückstand, der, aus Benzol umkristallisiert, bei 121–122° schmilzt.

$C_8H_{13}NO_4$ (187.2) Ber. C 51.33 H 7.00 N 7.48 Gef. C 51.39 H 6.91 N 7.80

⁸⁾ Unter Mitarbeit von Herrn A. ACKERMANN.

α -Keto- δ -amino-valeriansäure-hydrochlorid (entspr. I)

a) Aus 2.3-Dioxo-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester (V): 5.3 g V werden mit 80 ccm 6 *n* HCl versetzt und in einem Ölbad von 150° 6 Min. im Sieden gehalten (bei größeren Ansätzen bis zu 20 Min.). Die saure Lösung wird im Dünnschichtverdampfer (12 Torr/35°) bis zur Sirupkonsistenz eingengt. Der Sirup kristallisiert in Kürze im Kühlschrank. Das farblose Hydrochlorid wird nach einigen Stdn. abfiltriert und ist, mit wenig eiskalter konz. Salzsäure gewaschen und über P₂O₅/NaOH getrocknet, direkt analysenrein. Schmp. 113° (Zers.). Das Hydrochlorid kann aus HCl/Eisessig/Äther umkristallisiert werden, wobei die Substanz nach spätestens 20 Min. abfiltriert und sodann unter Vakuum im Eisschrank aufbewahrt werden muß.

C₅H₉NO₃·HCl (167.6) Ber. C 35.83 H 6.01 Cl 21.16 N 8.36
Gef. C 36.15 H 6.17 Cl 20.7 N 8.44

b) Aus 3-Oxalyl-pyrrolidon-(2) (IVb): 1.03 g IVb werden mit 35 ccm 6 *n* HCl auf dem Ölbad 1 Stde. unter Rückfluß hydrolysiert und danach bei 16 Torr/35° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wird, in wenig Wasser gelöst, auf eine Säule (3.6 × 10 cm) von Dowex 50 X-8 (200–400 mesh, H⁺-Form) aufgegeben. 1 *n* HCl (Durchflußgeschwindigkeit 50 ccm/Stde.) eluiert I in den Fraktionen von 207–358 ccm. Wie oben zur Trockne gebracht, hinterläßt das Eluat 0.7 g eines bräunlichen, kristallinen Rückstands, welcher nach Bedecken mit Eisessig fast farblos wird. Schmp. 113° (Zers.).

2.4-Dinitro-phenylhydrazon-hydrochlorid von I: Schmp. 218–219° (aus 2 *n* HCl).

C₁₁H₁₃N₅O₆·HCl (347.7) Ber. C 37.99 H 4.06 Cl 10.20 N 20.14
Gef. C 38.29 H 4.38 Cl 9.8 N 20.03

DL-Prolin

a) Als Pikrat aus α -Keto- δ -amino-valeriansäure-hydrochlorid (entspr. I): 48.7 mg I-Hydrochlorid werden mit PtO₂/H₂ bei 755 Torr/21° 3 Stdn. hydriert. Nachdem mit Ag₂O/H₂S die Chlorionen entfernt worden sind, wird das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird zusammen mit 48 mg Pikrinsäure in heißem Eisessig gelöst und mit Äther versetzt. Schmp. 134–135°. Misch-Schmp. mit authent. Probe 135°.

b) Direkt aus 2.3-Dioxo-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester (V): 12.5 g V werden mit 200 ccm 6 *n* HCl auf dem Ölbad von 155° 7 Min. unter Rückfluß gehalten. Die Lösung wird i. Vak. (25 Torr/40°) auf 30 ccm eingengt und mit 120 ccm Wasser verdünnt. Die Hydrierung mit 270 mg PtO₂ bei 25°/1 at ist nach 5 Stdn. beendet. Durch Aufgeben auf eine Säule von Amberlite IR-4B und Nachspülen mit 1.3 l Wasser läßt sich die restliche Salzsäure entfernen. Das zur Trockne gebrachte Eluat ergibt aus Äthanol 5.51 g (71 % d. Th.) reines Prolin.