

GÜNTHER DREFAHL und HANS-HEINRICH HÖRHOOLD

Aminoalkohole, XIX¹⁾Synthese von α -Amino- γ -hydroxysäuren über
Isoxazolin-carbonsäuren-(3)

Aus dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Jena

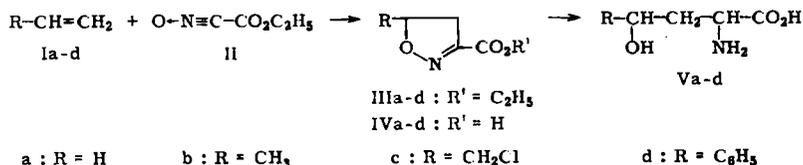
(Eingegangen am 2. August 1963)

Durch Cycloaddition von Oxalsäure-äthylester-nitriloxyd an verschiedene Olefine werden Isoxazolin-carbonsäure-(3)-ester erhalten, die durch Verseifung und reduktive Ringspaltung in α -Amino- γ -hydroxysäuren übergeführt werden.

α -Amino- γ -hydroxysäuren kommen in freier Form wie auch als Bestandteil von Peptiden in der Natur vor²⁾. In den letzten Jahren wurde in zunehmendem Maße über die Auffindung neuer Vertreter in biologischem Material berichtet, so daß Untersuchungen über Synthesen und chemische Eigenarten dieser Substanzklasse von Interesse erscheinen.

Im folgenden wird ein Syntheseweg beschrieben, der ausgehend von Olefinen (I) und Oxalsäure-äthylester-nitriloxyd (II) über substituierte Isoxazolin-carbonsäuren-(3) (IV) schließlich zu den gewünschten Aminohydroxysäuren (V) führt, wobei die ursprüngliche Olefin-Kohlenstoffkette eine Verlängerung um zwei Kohlenstoffatome erfährt. Es ist bekannt, daß Oxalsäure-äthylester-nitriloxyd, das in situ aus Chlor-oximino-essigsäure-äthylester durch Chlorwasserstoff-Abspaltung mit Hilfe von Basen entsteht³⁾, an Styrol unter Bildung von 5-Phenyl-isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester addiert wird⁴⁾. Die Reaktion ist als 1.3-dipolare Addition an das Olefin aufzufassen, ein Reaktionstyp, der am Beispiel der Nitriloxide von A. QUILICO und Mitarbb.⁵⁾ studiert und von R. HUISGEN und Mitarbb.⁶⁾ in seiner allgemeinen Gültigkeit untersucht worden ist.

Wir konnten die Addition von Oxalsäure-äthylester-nitriloxyd auf verschiedene andere Olefine, z. B. Äthylen, Propylen und Allylchlorid, ausdehnen und erhielten in 55–80-proz. Ausbeute die entsprechenden 5-substituierten Isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester (IIIa–d):



1) XVIII. Mittell.: G. DREFAHL, M. HARTMANN und A. SKURK, Chem. Ber. **96**, 1011 [1963].

2) TH. WIELAND, Angew. Chem. **72**, 892 [1960]; H. MUSSO, ebenda **68**, 313 [1956]; A. I. VIRTANEN, ebenda **67**, 381 [1955].

3) G. S. SKINNER, J. Amer. chem. Soc. **46**, 731 [1924].

4) W. R. VAUGHAN und J. L. SPENCER, J. org. Chemistry **25**, 1160 [1960].

5) A. QUILICO, G. STAGNO D'ALCONTRES und P. GRÜNANGER, Nature [London] **166**, 266 [1950]; A. QUILICO und Mitarbb., Gazz. chim. ital. **80**, 140, 479, 741, 831 [1950], und folgende Veröffentlichungen.

6) R. HUISGEN, Naturwiss. Rdsch. **14**, 43 [1961].

Da mit der Addition des Nitriloxys an das Olefin seine Dimerisation zum Furoxanderivat konkurriert, wurde das Olefin im Überschuß zusammen mit Chlor-oximino-essigsäure-äthylester in Ätherlösung vorgelegt und Triäthylamin zugetropft. Es erwies sich als zweckmäßig, die Addition an die Gase Äthylen und Propylen in einer geschlossenen Apparatur, die einer Hydriereinrichtung gleicht, durchzuführen. Die dargestellten Ester ließen sich in guten Ausbeuten verseifen und ergaben mit Ammoniak und Hydrazin entsprechende Amide und Hydrazide. Die Verseifung mußte jedoch unter schonenden Bedingungen erfolgen, da die entstehenden Isoxazolin-carbonsäuren-(3) thermisch instabil sind und in Kohlendioxyd, die entsprechenden Aldehyde ($R-CHO$) und eine dritte, noch nicht näher untersuchte Komponente zerfallen. Durch reduktive Ringspaltung erhielten wir aus ihnen in hoher Ausbeute α -Amino- γ -hydroxysäuren. Für die Reduktion von IV a, IV b und IV c wurde die katalytische Hydrierung an einem Palladium-Kohlekontakt in alkoholischer Lösung vorgezogen, während sich IV d besser mit Hilfe von Natriumamalgam und Essigsäure reduktiv aufspalten ließ. Die auf diesem Weg gewonnenen Aminosäuren: Homoserin (Va), γ -Methyl-homoserin (Vb) und γ -Phenyl-homoserin (Vd) wurden papierchromatographisch mit authentischem Material verglichen und identifiziert. Neben Homoserin und γ -Methyl-homoserin entstehen aus IV a bzw. IV b in geringem Ausmaß (etwa 1%) die entsprechenden Desoxyverbindungen, α -Aminobuttersäure und Norvalin.

Wenn die zu reduzierende Isoxazolincarbonsäure in 5-Stellung verschiedene Substituenten trägt, muß man mit der Bildung der diastereomeren *erythro*- und *threo*-Formen rechnen. Sicherlich enthalten unsere Präparate, wie auch die bisher in der Literatur beschriebenen Vergleichssubstanzen, beide Formen, wenn auch in unterschiedlichen Anteilen. Beim γ -Methyl-homoserin ließen sich durch Papierchromatographie in einem geeigneten Lösungsmittelsystem zwei Formen qualitativ nachweisen⁷⁾. Bei α -Amino- γ -hydroxy- δ -chlor-valeriansäure (Vc) erkennt man das Vorhandensein der Diastereomeren nach Überführung in Hydroxyprolin. Die Kupfersalze von Hydroxyprolin und *allo*-Hydroxyprolin unterscheiden sich in ihrer Löslichkeit beträchtlich, so daß auf diesem Wege eine Trennung möglich ist⁸⁾. Auch das durch reduktive Ringspaltung erhaltene γ -Phenyl-homoserin, welches der nach M. M. FRASER und R. A. RAPHAEL⁹⁾ präparierten Verbindung entspricht, ist nicht einheitlich. Durch mehrmalige Umkristallisation läßt sich eine Substanz vom Schmp. 233° (Zers.) abtrennen. Diese konnte durch Reduktion von β -Amino- β -carboxy-propio-phenon mit Natriumborhydrid als Hauptprodukt in hoher Ausbeute erhalten werden. Unabhängig von ihrer Herstellungsart verhalten sich die einzelnen Proben von γ -Phenyl-homoserin bei der Papierchromatographie im System Isopropylalkohol/Eisessig/Wasser gleichartig, denn hier werden die Diastereomeren gewöhnlich nicht aufgetrennt.

Die beschriebene Synthese ist auf weitere Olefine ausweitbar und erscheint uns vorteilhaft, da durch wenige Reaktionsschritte sogleich die freien α -Amino- γ -hydroxysäuren entstehen.

7) W. SOJKA, Diplomarb. Univ. Jena 1963.

8) R. KUHN und G. OSSWALD, Chem. Ber. 89, 1436 [1956].

9) J. chem. Soc. [London] 1950, 2245.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester (IIIa) aus Äthylen und Oxalsäure-äthylester-nitril-oxyl: Für die Cycloaddition wird ein modifizierter Normaldruckhydrierapparat verwendet. Auf einen Langhalskolben wird ein Tropftrichter mit Druckausgleich aufgesetzt, an dem über einen Dreivegehahn der mit Äthylen gefüllte Gasometer angeschlossen ist.

30.2 g *Chlor-oximino-essigsäure-äthylester* (0.2 Mol) werden, in 300 ccm trockenem Äther gelöst, in den Kolben eingebracht und der Tropftrichter mit 20.0 g Triäthylamin (0.2 Mol, gelöst in 50 ccm Äther) gefüllt. Nachdem die Apparatur evakuiert worden ist, läßt man Äthylen einströmen und die Ätherlösung sich sättigen. Danach gibt man unter Eiskühlung und Schütteln Triäthylamin in kleinen Portionen, verteilt über 2 Stdn., zu. Während der Reaktion werden 2.5–3 l Äthylen aufgenommen. Nach vollendeter Zugabe wird noch 1 Stde. geschüttelt und über Nacht stehengelassen. Dann wird das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid abgesaugt und mit Äther ausgewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen werden eingeeengt; es bleiben 22 g Rückstand, aus dem durch Vakuumdestillation 17.5 g *Isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester* (65 % d. Th.) als farbl. Öl vom Sdp._{0.5} 78° isoliert werden.

$C_6H_9NO_3$ (143.1) Ber. C 50.36 H 6.33 N 9.79 Gef. C 50.63 H 6.46 N 9.70

Isoxazolin-carbonsäure-(3)-amid: Durch Umsetzung des Esters mit wäbr. Ammoniak-Lösung werden in 90-proz. Ausbeute aus Äthanol kristallisierbare, lange Spieße vom Schmp. 174–175° erhalten.

$C_4H_6N_2O_2$ (114.1) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.56 Gef. C 42.04 H 5.42 N 24.37

Isoxazolin-carbonsäure-(3)-hydrazid: Durch Umsetzung des Esters mit 80-proz. Hydrazinhydrat-Lösung unter Eiskühlung werden in 78-proz. Ausb. farbl., aus Äthanol unlösliche Kristalle vom Schmp. 110–112° erhalten.

$C_4H_7N_3O_2$ (129.1) Ber. C 37.21 H 5.46 N 32.55 Gef. C 37.18 H 5.17 N 32.39

Isoxazolin-carbonsäure-(3) (IVa): Zu einer unter Eiskühlung gerührten Mischung von 8.9 g Ester (0.062 Mol) und 15 ccm Wasser läßt man eine Lösung von 2.5 g Natriumhydroxyd (0.0625 Mol) in 15 ccm Wasser langsam zutropfen. Die entstandene homogene Lösung wird nach 30 Min. mit 10 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Es wird 10 mal mit 20 ccm Äther extrahiert, dann werden die vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und auf einem Wasserbad zur Trockne verdampft, wobei Überhitzung sorgfältig zu vermeiden ist. Nach Trocknen über P_2O_5 erhält man 5.5 g (78 % d. Th.) kristallinen Rückstand vom Schmp. 104 bis 105° (Zers.). Durch Umlösen mit Essigester werden nach Zusatz von Heptan farbl. Prismen erhalten.

$C_4H_5NO_3$ (115.1) Ber. C 41.73 H 4.39 N 12.17 Gef. C 41.36 H 4.17 N 11.93

Homoserin (Va) durch reduktive Ringspaltung von IVa: 2.0 g IVa werden in 80 ccm absol. Methanol gelöst und bei Anwesenheit von 800 mg Palladiumkohle (2 % Pd), die nach W. H. HARTUNG und YEN-TSAI CHANG¹⁰⁾ hergestellt wurde, bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert. Innerhalb von 3 Stdn. werden 800 ccm Wasserstoff aufgenommen. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme saugt man den Katalysator mit der zum Teil ausgefallenen Aminohydroxysäure ab. Die Aminohydroxysäure wird durch wiederholtes Ausziehen mit warmem Wasser aus dem Katalysator ausgewaschen und die vereinigten Filtrate i. Vak. verdampft. Ein weiterer Teil ist aus dem methanolischen Filtrat zu gewinnen. Der Rückstand wird 2 mal mit etwas absol. Äthanol abgedampft und dann mit 5 ccm absol. Äthanol angerieben. Nach einigem Stehenlassen werden die Kristalle abgesaugt, und man erhält 1.75 g *Homoserin*, das nach

¹⁰⁾ J. Amer. chem. Soc. 74, 5927 [1952].

Trocknen über P_2O_5 bei 180° schmilzt (87% d. Th.). Durch Umkristallisation aus Wasser/Äthanol resultieren Nadeln vom Schmp. $186-188^\circ$. Beim papierchromatographischen Vergleich (Lösungsmittel: sek. Butanol/Isopropylalkohol/Monochloressigsäure/Wasser) mit authentischem Homoserin, hergestellt nach E. FISCHER und H. BLUMENTHAL¹¹⁾, geben das rohe und gereinigte Präparat die gleichen R_F -Werte. (Das Chromatogramm zeigt, daß das Hydrierprodukt im allgemeinen in sehr geringem Maße mit α -Aminobuttersäure verunreinigt ist. Bei zu stürmisch verlaufender Hydrierung kann die Ausbeute dieses Nebenproduktes aber beträchtlich ansteigen.)

$C_4H_9NO_3$ (119.1) Ber. C 40.33 H 7.61 N 11.76 Gef. C 40.11 H 7.32 N 11.70

5-Methyl-isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester (IIIb): 22.65 g (0.15 Mol) *Chlor-oximino-essigsäure-äthylester* werden, wie oben beschrieben, mit 15.0 g Triäthylamin (0.15 Mol) und *Propylen* in Ätherlösung umgesetzt. Man erhält 23 g Reaktionsprodukt als öligen Rückstand. Durch Vakuumdestillation lassen sich 17.5 g (69% d. Th.) einer farbl. öligen Flüssigkeit vom Sdp._{0.2} 79° abtrennen.

$C_7H_{11}NO_3$ (157.2) Ber. C 53.48 H 7.05 N 8.91 Gef. C 53.40 H 7.07 N 8.78

5-Methyl-isoxazolin-carbonsäure-(3)-amid: Durch Umsetzung des *Esters* mit wäbr. *Ammoniak*-Lösung werden in 85-proz. Ausb. aus Äthanol kristallisierbare farbl. Prismen vom Schmp. 131° erhalten.

$C_5H_8N_2O_2$ (128.1) Ber. C 46.88 H 6.30 N 21.87 Gef. C 46.51 H 6.48 N 21.34

5-Methyl-isoxazolin-carbonsäure-(3)-hydrazid: Durch Umsetzung des *Esters* mit 80-proz. *Hydrazinhydrat*-Lösung unter Eiskühlung werden in 80-proz. Ausb. Kristalle erhalten. Aus Äthanol farbl. Platten vom Schmp. 85° .

$C_5H_9N_3O_2$ (143.1) Ber. C 41.96 H 6.34 N 29.37 Gef. C 41.82 H 6.50 N 29.50

5-Methyl-isoxazolin-carbonsäure-(3) (IVb): 31.4 g *Ester* werden, wie oben für IVa beschrieben, mit 8.0 g Natriumhydroxyd verseift. Durch Ansäuern, Ätherextraktion und Trocknen über P_2O_5 erhält man 24.5 g (95% d. Th.) vom Schmp. $96-99^\circ$ als Rohprodukt. Durch Umlösen mit Essigester und Zusatz von Heptan erhält man 21 g farbl. Prismen vom Schmp. $101-102^\circ$ (Zers.).

$C_5H_7NO_3$ (129.1) Ber. C 46.55 H 5.47 N 10.86 Gef. C 46.48 H 5.66 N 10.55

γ -Methyl-homoserin (Vb) durch reduktive Ringspaltung von IVb: Die Hydrierung erfolgt wie bei IVa. 2.00 g *IVb* nehmen innerhalb von 2 Stdn. 700 ccm *Wasserstoff* auf. Zur Verhinderung der Schaumbildung wird beim Einengen etwas Silikonöl zugesetzt. Man erhält 1.52 g Rohprodukt vom Schmp. $204-206^\circ$ (Zers.). Durch Umkristallisation aus Äthanol/Wasser läßt sich der Zers.-P. auf $209-211^\circ$ erhöhen. Papierchromatographisch (Lösungsmittel: Monochloressigsäure/Isopropylalkohol/Wasser/sek. Butanol) läßt sich die Identität mit Proben nachweisen, die nach E. FISCHER und H. LEUCHS¹²⁾ und O. WISS und H. FUCHS¹³⁾ dargestellt waren (als Verunreinigung wird etwas Norvalin papierchromatographisch festgestellt).

$C_5H_{11}NO_3$ (133.1) Ber. C 45.12 H 8.33 N 10.52 Gef. C 45.40 H 8.45 N 10.82

5-Phenyl-isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester (III d): Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Vorschrift von W. R. VAUGHAN und J. L. SPENCER⁴⁾. Zu einer Lösung von 15.1 g *Chlor-oximino-essigsäure-äthylester* und 20.0 g *Styrol* in 200 ccm trockenem Äther werden unter Rühren und Kühlen 10.0 g Triäthylamin in 50 ccm Äther zugetropft, wobei man die Zugabe

¹¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 106 [1907].

¹²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 3787 [1902].

¹³⁾ Helv. chim. Acta 35, 407 [1952].

über etwa 2 Stdn. verteilt. Nach Abtrennung des Triäthylamin-hydrochlorids und Einengen der Ätherlösung erhält man 23 g öliges Rohprodukt, das bei der Vakuumdestillation 17.5 g hellgelbes Öl (75% d. Th.) vom Sdp._{0.5} 154–156° ergibt.

5-Phenyl-isoxazolin-carbonsäure-(3) (IVd): Nach W. R. VAUGHAN und J. L. SPENCER⁴⁾. Schmp. 104°.

γ-Phenyl-homoserin (Vd)

a) *Durch reduktive Ringspaltung von IVd mit Natriumamalgam*: 1.0 g IVd wird in einer Mischung von 40 ccm Äthanol und 10 ccm 20-proz. Essigsäure aufgelöst. Über 1 Stde. verteilt, werden 20 g 5-proz. Natriumamalgam in kleinen Portionen eingetragen und dabei häufig umgeschüttelt. Bereits während der Reaktion beginnt sich die Aminohydroxysäure in feinen Nadeln abzuscheiden. Zum Einhalten des sauren Milieus wird nötigenfalls noch etwas 20-proz. Essigsäure zugesetzt. Am Ende der Reaktion wird durch Zugabe von 50-proz. wäbr. Äthanol alles in Lösung gebracht und vom Quecksilber abgegossen. Nach Filtration wird i. Vak. auf 5–10 ccm eingeengt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Äther ausgewaschen. Man erhält 820 mg vom Schmp. 200–210° (Zers.). Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Wasser erhält man Kristalle (200 mg) vom Schmp. 233° (Zers.).

b) *Durch Reduktion von β-Amino-β-carboxy-propiofenon mit NaBH₄*: 3.4 g β-Amino-β-carboxy-propiofenon⁹⁾ (0.0175 Mol) werden in 50 ccm Wasser gelöst, das 0.8 g Natriumhydroxyd (0.02 Mol) enthält. Man setzt 50 ccm Methanol zu und trägt 0.35 g Natriumborhydrid in kleinen Anteilen ein. Nach 4stdg. Aufbewahren bei Raumtemp. wird mit Salzsäure auf pH 6 angesäuert. Es fällt ein voluminöser Niederschlag aus, der nach kurzem Stehenlassen abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen wird. Nach Trocknen erhält man 2.7 g (85% d. Th.) vom Schmp. 233° (Zers.). Aus wäbr. Äthanol farbl. Blättchen vom Schmp. 233° (Zers.).

C₁₀H₁₃NO₃ (195.2) Ber. C 61.53 H 6.71 N 7.18 Gef. C 61.57 H 6.74 N 7.22

Die nach a) und b) und nach Lit.⁹⁾ gewonnenen Proben liefern bei der Papierchromatographie im Lösungsmittelsystem Isopropylalkohol/Wasser/Eisessig gleiche R_F-Werte und geben mit Ninhydrin braune Flecken.

5-Chlormethyl-isoxazolin-carbonsäure-(3)-äthylester (IIIc): Zu einer Lösung von Chloroximino-essigsäure-äthylester (0.3 Mol) und 45 g Allylchlorid (0.6 Mol) in 600 ccm Äther läßt man unter Kühlen und Rühren über 2 Stdn. verteilt 30.0 g Triäthylamin (0.3 Mol) in 150 ccm Äther zutropfen. Nach Stehenlassen über Nacht wird vom ausgefallenen Hydrochlorid abgesaugt und eingeengt. Es bleiben 55 g öliges Rückstand, der in 25 ccm Äther aufgenommen und zur Kristallisation 24 Stdn. im Eisschrank aufbewahrt wird. Die ausgeschiedenen Kristalle werden scharf abgesaugt und mit wenig eiskaltem Äther gewaschen. Man erhält 32 g farbl. prismenförmige Kristalle vom Schmp. 39° (56% d. Th.). Analyse nach wiederholter Umkristallisation aus Äther.

C₇H₁₀ClNO₃ (191.6) Ber. C 43.88 H 5.26 Cl 18.50 N 7.31
Gef. C 43.77 H 5.25 Cl 18.21 N 7.48

5-Chlormethyl-isoxazolin-carbonsäure-(3) (IVc): 20.0 g Ester werden in 200 ccm konz. Salzsäure bei Raumtemp. gelöst und in einem verschlossenen Kolben 11 Tage bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach wird die Salzsäure bei einer Badtemp. von 40–45° i. Vak. abgedampft. Gegen Ende scheidet sich eine farbl. Kristallmasse ab, die man mit 100 ccm Äther auflöst. Dabei bilden sich zwei Schichten. Die untere, wäbr. Schicht wird mit Natriumsulfat aufgenommen. Nach Dekantieren der Ätherlösung wird der Salzurückstand mehrmals mit Äther durchgeknetet, die vereinigten Ätherextrakte nochmals über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird über P₂O₅

getrocknet. Man erhält 15.0 g Rohprodukt vom Schmp. 90—96° (91% d. Th.). Die Umkristallisation erfolgt zweckmäßig aus einer Mischung von 30 ccm Benzol und 5 ccm Äther und liefert 12.4 g vom Schmp. 100—101°.

$C_5H_6ClNO_3$ (163.6) Ber. C 36.72 H 3.70 Cl 21.67 N 8.56

Gef. C 36.83 H 3.73 Cl 21.39 N 8.62

δ-Chlor-*γ*-hydroxy-norvalin (*Vc*): 3.0 g *IVc*, gelöst in 90 ccm absol. Äthanol, werden bei Anwesenheit von 0.75 g Pd-Kohle (2% Pd) hydriert. Nach der Aufnahme von 870 ccm *Wasserstoff* (theoret. Verbrauch 820 ccm) wird die Hydrierung, die nur langsam voranschreitet, abgebrochen. Die ausgefallene Aminosäure wird zusammen mit dem Katalysator abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und vom Katalysator durch Auslaugen mit heißem Wasser getrennt. Durch Eindampfen des wäßr. Filtrats erhält man 2.5 g vom Schmp. 152—155° (*Zers.*) (83% d. Th.).

$C_5H_{10}ClNO_3$ (167.6) Ber. Cl 21.16 Gef. Cl 20.91

Durch oftmals wiederholtes, verlustreiches Umkristallisieren aus Wasser/Äthanol läßt sich eine Probe vom Schmp. 167—170° erhalten.

Ber. C 35.83 H 6.02 N 8.36 Gef. C 35.92 H 6.29 N 8.56

Hydroxyprolin und allo-Hydroxyprolin: 1.75 g *Vc* (Schmp. 155°) werden in 40 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1.75 g Bariumhydroxyd in 40 ccm Wasser 15 Min. am Sieden gehalten. Danach werden mit 1 *n* H_2SO_4 die Bariumionen ausgefällt und die filtrierte Lösung unter Zusatz von 4 g basischem Kupfercarbonat 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die entstandene tiefblaue Lösung wird von überschüssigem Kupfercarbonat abfiltriert und i. Vak. auf 15 ccm eingengt. Beim mehrstdg. Aufbewahren scheidet sich das hellblaue *Kupfersalz des Hydroxyprolins* (550 mg) aus. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge und Zusatz von Aceton erhält man noch dunkelblaues *Kupfersalz des allo-Hydroxyprolins* (650 mg).