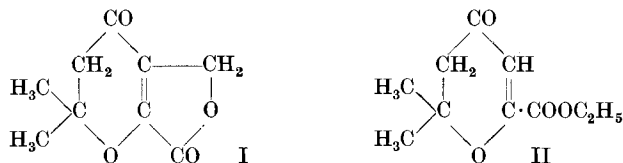


Fig. 8.

Ansatz wie bei Fig. 1 und 2.

- Kurve 1 40 γ Cocarboxylase
- „ 2 40 γ Cocarboxylase + 5 mg Furfurol
- „ 3 40 γ Cocarboxylase + 5 mg Benzaldehyd
- „ 4 40 γ Cocarboxylase + 5 mg Acrolein

Ohne nennenswerten Einfluss erwiesen sich Zusätze von je 5 mg: Methyl-äthyl-keton, Methyl-vinyl-keton, o-Oxy-phenyl-acetophenon, Brenzcatechin und die Pyronderivate I und II; fast unwirksam war Mesityloxyd.



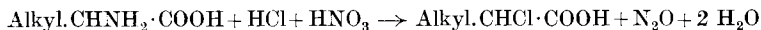
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

30. Bildung von α -Halogen-carbonsäuren aus α -Aminosäuren, Salpetersäure und Salzsäure

von P. Karrer, H. Reschofsky und W. Kaase.

(5. XII. 46.)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit beschrieb *Marcel Renard*¹⁾ eine Methode zur Überführung von α -Aminocarbonsäuren in α -Chlor-carbonsäuren, die auf der Einwirkung eines Gemisches von konz. Salpetersäure und konz. Salzsäure auf α -Aminocarbonsäuren beruht:



¹⁾ *Marcel Renard*, Bl. Soc. Chim. biol. **28**, 497 (1946).

Dieses Verfahren, das für neu gehalten wird, liess sich auch zu einer quantitativen, volumetrischen Bestimmungsmethode für α -Aminocarbonsäuren ausbauen¹⁾.

Dieselbe Methode ist in unserem Laboratorium zur Herstellung einiger α -Chlorcarbonsäuren und einer α -Bromcarbonsäure schon vor 25 Jahren angewandt und in zwei Dissertationen beschrieben worden²⁾. Eine Veröffentlichung in einer Zeitschrift ist unterblieben, weshalb das Verfahren offenbar nicht bekannt wurde.

In den genannten Dissertationen sind folgende Umsetzungen beschrieben:

1. Überführung von Glykokoll in Chloressigsäure.
2. Überführung von *l*-(+)-Alanin in linksdrehende α -Chlorpropionsäure.
3. Überführung von *l*-Leucin in linksdrehende α -Chlorisocaproensäure.
4. Überführung von *l*-Asparaginsäure in *l*-Chlorbernsteinsäure.
5. Überführung von *l*-Asparaginsäure in *l*-Brombernsteinsäure.
6. Überführung von *l*-Glutaminsäure in *l*- α -Chlorglutarsäure.

Diese Reaktionen liefern die verschiedenen α -Halogen-carbonsäuren nicht in quantitativen Ausbeuten, da sich Nebenreaktionen abspielen. Als solche sind zu nennen: teilweise Oxydation der Substrate, Bildung von α -Oxycarbonsäuren; beim Umsatz der *l*-Asparaginsäure mit konz. Salpetersäure und konz. Salzsäure wurde auch Fumarsäure als Nebenprodukt beobachtet.

Die aus den optisch-aktiven Aminosäuren gebildeten α -Halogen-carbonsäuren sind häufig nicht optisch rein; es findet somit während des Umsatzes in einigen Fällen partielle Racemisierung statt. Für die Gewinnung optisch einheitlicher α -Halogen-carbonsäuren sind daher milder verlaufende Reaktionen oft vorzuziehen.

Experimenteller Teil.

Monochloressigsäure aus Glycocollester.

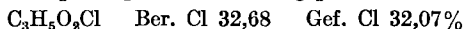
25 g Glycocollester-hydrochlorid werden unter Zusatz von 2 g Harnstoff mit 32 cm³ konz. Salzsäure und 32 cm³ konz. Salpetersäure übergossen. Die Reaktion setzt schon in der Kälte ein und wird bei gelindem Erwärmen so heftig, dass zuweilen stärkeres Aufschäumen eintritt. Das Gefäss soll daher zur Vermeidung von Verlusten geräumig gewählt werden. Nach Beendigung der Reaktion zieht man mit Äther aus, trocknet den Äther, verdampft das Lösungsmittel und unterwirft den Rückstand der Destillation. Bei 182° geht die Monochloressigsäure über und erstarrt in der Vorlage sofort zu einer festen Krystallmasse.

¹⁾ *Marcel Renard*, Bl. Soc. Chim. biol. **28**, 499 (1946).

²⁾ *Walter Kaase*: Beiträge zur *Walden'schen* Umkehrung. Diss. Zürich 1921; *Hedwig Reschofsky*: Über den Ersatz der Aminogruppe durch Halogen und Substitutionen am asymmetrischen Kohlenstoffatom. Diss. Zürich 1921.

l- α -Chlorpropionsäure aus *l*(+)-Alanin.

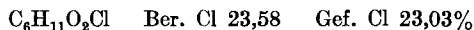
20 g *l*(+)-Alanin werden unter Zusatz von 2 g Harnstoff mit 60 cm³ konz. Salzsäure und 30 cm³ konz. Salpetersäure auf dem Wasserbad gelinde erwärmt. Die nach einigen Minuten einsetzende Reaktion ist mit starker Stickstoffentwicklung verbunden. Nach ca. 45 Minuten lässt man erkalten, zieht mit Äther aus, wäscht diesen mit etwas Wasser, trocknet mit Calciumchlorid und verdampft das Lösungsmittel. Bei der fraktionierten Destillation geht die Hauptmenge des Umsetzungsproduktes zwischen 178—185° über.



Die nach dieser Methode hergestellte *l*- α -Chlorpropionsäure ist linksdrehend, aber nicht optisch rein.

l- α -Chlorisocaproensäure aus *l*-Leucin.

Die Umsetzung von 10 g Leucin mit 24 cm³ konz. Salzsäure und 10 cm³ konz. Salpetersäure unter Zusatz von etwas Harnstoff wird in der gleichen Weise ausgeführt, wie dies in den vorangegangenen Beispielen beschrieben ist. Die gebildete *l*- α -Chlorisocaproensäure scheidet sich in Form von Öltröpfchen aus. Nach dem Erkalten der Reaktionsmasse wird mit Äther ausgezogen, der Ätherextrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und die *l*- α -Chlorisocaproensäure im Vakuum destilliert. Sdp. 126° bei 30 mm.



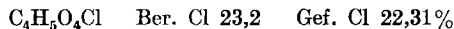
Die Substanz ist linksdrehend, aber nicht optisch rein.

l- α -Chlorbernsteinsäure aus *l*-Asparaginsäure.

Man setzt zu 5 g *l*-Asparaginsäure und 0,5 g Harnstoff in einem Erlenmeyerkolben 8 cm³ konz. Salzsäure ($d = 1,19$) und 8 cm³ konz. Salpetersäure ($d = 1,4$) und erwärmt vorsichtig, bis die Reaktion in Gang kommt. Nachdem die stürmische Reaktion abgeklungen ist, erwärmt man weiter, bis sich keine Blasen mehr bilden, was nach etwa einer halben Stunde der Fall ist. Hierauf bleibt die Lösung über Nacht stehen. Dabei scheidet sich der grösste Teil der gebildeten *l*- α -Chlorbernsteinsäure in weissen Krystallen aus. Diese werden abgesaugt und auf Ton abgepresst. Ausbeute an roher Verbindung 4 g.

Aus dem Filtrat lassen sich durch Ausziehen mit Äther weitere 0,5 g der Säure gewinnen.

Diesem Rohprodukt sind erhebliche Mengen Fumarsäure beigemischt. Zur Reinigung haben wir folgendes Verfahren angewandt: 4,5 g der rohen *l*-Chlorbernsteinsäure wurden in 25—30 cm³ kaltem Aceton gelöst und mit Benzol bis zur beginnenden Trübung versetzt, worauf die *l*-Chlorbernsteinsäure allmählich auskrystallisierte. So gereinigt, schmilzt sie bei 176°.



Die spezifische Drehung des Präparates in Wasser betrug $[\alpha]_D^{18} = -19,20^\circ$.

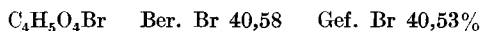
(0,9558 g Substanz, 13,1477 g Lösung, $d = 1,0262$, $\alpha = -1,432^\circ$.) Nach *Tilden* und *Marshall*¹⁾ beträgt die spezifische Drehung der *l*-Chlorbernsteinsäure $-19,67^\circ$.

l- α -Brombernsteinsäure.

2 g *l*-Asparaginsäure und 0,3 g Harnstoff werden in einem Erlenmeyerkolben mit 5 cm³ konz. Bromwasserstoffsäure ($d = 1,487$) und 5 cm³ konz. Salpetersäure ($d = 1,4$) übergossen; gleichzeitig fügt man 10 cm³ abs. Äther hinzu. Unter sehr schwachem Erwärmen auf dem Wasserbad leitet man die Reaktion vorsichtig ein, die man nachher unter ständiger Kühlung mit laufendem Wasser und Umschütteln vor sich gehen lässt. Nach etwa 10 Minuten ist der Umsatz beendet; während des Verlaufes der Reaktion hat man weitere 10 cm³ Äther hinzugefügt. Die Lösung wird dann dreimal mit je 25 cm³ Äther ausgeschüttelt und die beträchtliche Mengen Brom enthaltende Ätherlösung mög-

¹⁾ Soc. 67, 494 (1887).

lichtst rasch im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird krystallin (Ausbeute ca. 0,6 g); er wird abgesaugt, mit Benzol gewaschen, auf Ton abgepresst, in wenig Äther gelöst und diese Lösung mit wenig Ligroin versetzt. Nach einigem Stehen krystallisiert hierauf die *l*- α -Brombernsteinsäure in kleinen glänzenden rhombischen Krystallen aus. Schmelzpunkt unter Zersetzung 175°.



Spezifische Drehung in Essigester: $[\alpha]_D^{18} = -65,1^\circ$.

Nach *P. Walden*¹⁾ beträgt $[\alpha]_D$ der optisch reinen Verbindung in Essigester $-72,6^\circ$.

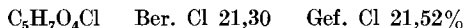
l- α -Chlorglutarsäure.

6 g *l*-(+)-Glutaminsäure-hydrochlorid und 0,7 g Harnstoff werden in einem Erlenmeyerkolben mit 20 cm³ konz. Salzsäure ($d = 1,19$) und 8 cm³ konz. Salpetersäure ($d = 1,4$) übergossen. Dann bringt man das Gemisch auf ein lebhaft siedendes Wasserbad. Nach einigen Minuten setzt die Reaktion ein; neben Stickstoff entweicht Kohlendioxyd, wie an einer vorgeschalteten Bariumhydroxydlösung zu beobachten ist. Zur Erzielung der besten Ausbeute ist es wichtig, dass das Ende der Umsetzung erkannt wird. Sobald das gesamte Glutaminsäurehydrochlorid gelöst ist, die Gasentwicklung nachgelassen hat und ein gelblicher Farbton aufzutreten beginnt, kühlt man die Lösung schnell ab. Salzsäure Glutaminsäure soll sich dann nicht mehr ausscheiden. Die ganze Operation dauert etwa 10–15 Minuten.

Hierauf schüttelt man die gut gekühlte Lösung zweimal mit je 30 cm³ Äther aus. Der Ätherextrakt wird mit 20 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und hierauf das Lösungsmittel im Vakuumexsikkator verdampft. Zur Aufnahme noch vorhandener Säuredämpfe ist der Exsikkator mit Natronkalk und Stangenkali beschickt.

Nach 1–2 Stunden ist die Hauptmenge des Äthers verdunstet. Verfügt man über krystallisierte *l*- α -Chlorglutarsäure, so ist es vorteilhaft, den sirupösen Rückstand damit zu impfen. Alsbald scheidet sich, besonders nach dem Reiben, ein dicker Krystallbrei aus. Dieser wird auf eine Tonplatte abgepresst. Die Ausbeute beträgt ca. 1 g.

Zur Reinigung wird die rohe *l*- α -Chlorglutarsäure in wenig abs. Äther gelöst und nach Filtration die Lösung bis zur beginnenden Trübung mit Ligroin versetzt. Hierauf scheidet sich die *l*-Chlorglutarsäure beim Verdunsten des Lösungsmittels in grossen durchsichtigen Krystallen ab, die bei 98° sintern und bei 100° schmelzen. Die Substanz löst sich leicht in Wasser, Äther, Aceton und Alkohol, dagegen ist sie unlöslich in Benzol, Ligroin und Chloroform.



$[\alpha]_D^{14} = -22,5^\circ$ (in Essigester). $[\alpha]_D^{15} = -12,15^\circ$ (in Wasser²⁾).

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

¹⁾ B. 28, 2770 (1895).

²⁾ Vgl. *E. Fischer, Moreschi*, B. 45, 2450 (1912).