

sammenhang mit den entsprechenden experimentellen Ergebnissen, besprochen werden.

Der eine von uns (*E. H.*) dankt der *Rockefeller Foundation* in New York für die Unterstützung dieser Arbeit, der andere (*A. E.*) dem *Battelle Memorial Institute, International Division*, in Genf, für ein Stipendium, das ihm u. a. die Beteiligung an der vorliegenden Arbeit ermöglichte.

Zusammenfassung.

Mittels der MO-Theorie wurden für das Benzo-cycloheptatrienylum-Kation, sowie für das analoge Radikal und das analoge Anion, eine Reihe charakteristischer Grössen (Bindungsordnung, Elektronendichte, freie Valenz, Atomlokalisierungs-Energie, Bindungsllokalisierungs-Energie) berechnet.

Organisch-Chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

137. Herstellung von α -Aminosäureestern durch Alkoholyse der Methylester

von **M. Brenner** und **W. Huber**.

(12. VI. 53.)

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über die enzymatische Umwandlung von Aminosäureestern in Peptide¹⁾ suchten wir nach vereinfachten Möglichkeiten zur Herstellung grösserer Mengen von α -Aminosäureestern. In Erwägung gezogen wurde die Alkoholyse der Methylester. Diese an sich seit langem bekannte Methode²⁾ zur Esterherstellung ist unseres Wissens bisher nicht auf den Fall der α -Aminosäuren übertragen worden. Der Grund liegt offenbar darin, dass das Verfahren bei der bekannten Empfindlichkeit der Aminosäureester und insbesondere bei der Unbeständigkeit der Methylester wenig Aussicht auf Erfolg zu bieten schien. Orientierende Versuche zeigten indessen sofort, dass die basenkatalysierte Alkoholyse (Gleichung I) der Aminosäuremethylester schneller verläuft als die durch Alkali ebenfalls beschleunigte Diketopiperazinbildung (Gleichung II)³⁾.

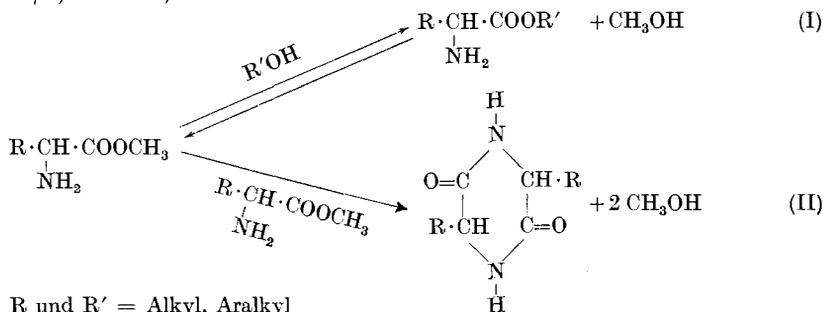
Wir entschlossen uns daher, die optimalen Bedingungen für die Alkoholyse (Gleichung I) an einem einfachen Beispiel zu ermitteln. Gewählt wurde die Umsetzung von Leucinmethylester mit n-Hexanol,

¹⁾ Helv. **33**, 568 (1950), und spätere Arbeiten.

²⁾ Vgl. z. B. *E. Reid* in *P. H. Groggins*, Unit Processes in Organic Synthesis, 3. Aufl., New York 1947, Kap. 10. Ferner Ind. Eng. Chem. **44**, 1988 (1952).

³⁾ *E. Fischer*, B. **34**, 433 (1901).

weil in dem resultierenden Reaktionsgemisch das Methanol ohne Verlust an den übrigen Komponenten laufend durch Verdampfung entfernt und der gebildete Hexylester nach beendeter Reaktion durch Destillation rein und praktisch quantitativ isoliert werden kann (Sdp. bei Destillation aus einem Bad von 88°: Leucinmethylester: 69–70°/12 Torr; n-Hexanol: 79–80°/12 Torr; Leucinhexylester: 74–76°/0,01 Torr).



Die Ausbeute an Hexylester beträgt 93–96%, wenn 1 Mol Methylester, 1,1 Mol n-Hexanol und katalytische Mengen Natriummethylat unter den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen miteinander umgesetzt werden. Der Zusatz von Na-Alkoxyd als Katalysator hat aber den Nachteil, dass die Alkoholyse optisch aktiver Methylester von einer schwer kontrollierbaren, mehr oder weniger vollständigen Racemisierung begleitet ist. Die basenkatalysierte Alkoholyse unter Verwendung von Na-Alkoxyd ist deshalb zur Gewinnung von einheitlich optisch aktiven Estern unbrauchbar¹⁾. Sie bewährte sich aber bei der Herstellung verschiedener Ester von racemischem Methionin und Tryptophan (vgl. experimenteller Teil).

Die Racemisierung ist eine Folge der basischen Natur des Alkoholates²⁾. Sie sollte sich bei Verwendung saurer Katalysatoren vermeiden lassen. Nun sind aber katalytische Mengen von Protonsäuren (HCl, p-Toluolsulfonsäure), die gewöhnlich zur Beschleunigung von Umesterungen dienen, im vorliegenden Fall unwirksam, weil sie von den Aminosäureestern neutralisiert werden. Die Verwendung eines Überschusses von Chlorwasserstoff oder p-Toluolsulfonsäure entspricht den Bedingungen der *Fischer*'schen Veresterungsmethodik; sie würde keine Vereinfachung mehr bedeuten und ist deshalb nicht studiert worden.

Es blieb noch ein Versuch mit einer *Lewis*-Säure übrig. Wir wählten hierzu das bereits als Umesterungskatalysator bekannte Al-Iso-

¹⁾ Verwendet man Pottasche an Stelle von Na-Alkoxyden, so erfolgt eine merkliche Umesterung erst über 100°. Da diese Reaktion der hohen Temperatur wegen kein allgemein praktisches Interesse bietet, haben wir sie in bezug auf Ausbeute und Racemisierung nicht weiter untersucht.

²⁾ Vgl. A. Neuberger, Adv. Protein Chem. 4, 339ff. (1948).

den angewandten Bedingungen keine N-Methylierung¹⁾ der Aminosäure erfolgt: Sdp., Dichte, Brechungsindex und Analyse lassen beim Leucin- und beim Methionin-Ester keinen Unterschied gegenüber Produkten erkennen, die mit methanolischer Salzsäure hergestellt wurden. Nach erfolgter Verseifung der Ester lässt sich auch im Papierchromatogramm keine Spur von N-methylierten Aminosäuren erkennen.

Experimenteller Teil.

I. Alkoholyse der Methylester.

1. *Na-Alkoxyd als Katalysator: Zusatz von NaOCH₃*. a. Allgemeines. Reihenversuche zur Ermittlung der günstigsten Reaktionsbedingungen haben folgendes ergeben:

Alle Ausgangsmaterialien müssen scharf getrocknet werden. Der Aminosäureester wird, eventuell nach Trocknen der ätherischen Lösung mit CaO, unmittelbar vor Gebrauch im Vakuum destilliert, der Alkohol in üblicher Weise über gebranntem Kalk und anschliessend über Natrium entwässert und das Methanol, welches zur Bereitung des Natriummethylates dient, nach *Bjerrum*²⁾ getrocknet. Das Natriummethylat wird als ca. 2½ proz. Lösung in Methanol bereitet (50 mg Natrium in 6 ml Methanol, entsprechend 118 mg NaOCH₃ in 4,68 g CH₃OH) und in dieser Form zugesetzt; der kleinste Zusatz, der im System Leucinmethyl ester/Hexanol eine erfolgreiche Umsetzung gewährleistet, beträgt 0,7 Teile NaOCH₃ auf 100 Teile Ester (1,85 Mol-%). Die Verwendung von K- oder Mg-Methylat bietet keine Vorteile; die Ausbeuten sind nicht besser, sondern eher schlechter als mit Natriummethylat. Wesentlich ist die Art der Entfernung des Methanols. Der mit dem Natriummethylat eingeführte Anteil wird am Wasserstrahlvakuum, der in der Reaktion gebildete Anteil am Hochvakuum (0,01—0,02 mm) unter ziemlich kräftigem Umwirbeln mit einem durch eine Kapillare eingesaugten, trockenen und CO₂-freien Luftstrom herausdestilliert. Dabei ist es wichtig, die Vorlage von Anfang an mit Trockeneis zu kühlen. Das Ende der Reaktion wird am besten durch Gewichtskontrolle festgestellt. Die Reaktionstemp. ist so zu wählen, dass keine Verluste an Ester und Alkohol auftreten. Im System Leucinmethyl ester/Hexanol z. B. wird sie unter gelinder Kühlung auf 10—12° gehalten; es ist interessant, dass die Reaktion bei dieser Temp. unter Hochvakuum schneller und vollständiger verläuft als bei 30° unter Wasserstrahlvakuum. Werden diese allgemeinen Bedingungen eingehalten, so genügt bereits ein kleiner Überschuss des zur Umesterung dienenden Alkohols, um die Umsetzung fast quantitativ zu gestalten. Zur Aufarbeitung wird direkt destilliert. Eine vorherige Reinigung (Aufnehmen des Esters in Äther, Auswaschen von Natronlauge und Nebenprodukten) verringert die Ausbeute, ohne ein besseres Produkt zu liefern.

b. *Leucinhexylester*. 7,25 g Leucinmethyl ester (0,05 Mol) und 5,61 g Hexanol (0,055 Mol) werden mit 2,04 g einer 2,5-proz. Lösung von NaOCH₃ in Methanol versetzt. Nachdem man die Hauptmenge des Methanols bei 30—40 Torr vorsichtig abdestilliert hat, hält man erst 40—50 Min. bei 12 Torr und anschliessend noch 90—120 Min. bei 0,01—0,02 Torr. Der Reaktionskolben taucht während der ganzen Versuchsdauer in Wasser von 10—12°. Beträgt das Gewicht des Kolbeninhaltes noch 11,3 ± 0,1 g, so wird ungeachtet eines eventuellen Niederschlages am Hochvakuum destilliert. Man erhält 4—10 Tropfen Vorlauf und eine Hauptfraktion von 10,0—10,3 g, Sdp. 75—76°/0,02 Torr/Badtemp. 85—88°. Ausbeute 93—96%.

c. *Verschiedene Methioninester; Tryptophanbenzylester*. Auf dieselbe Weise hat sich racemischer Methioninmethyl ester mit den folgenden Alkoholen glatt zu entsprechenden Estern umsetzen lassen: β -Methoxy-äthanol, β -Diäthylaminoäthanol, Benzylalkohol, Heptanol-(2), n-Undecanol, 7-Äthyl-2-methyl-undecanol-(4) und Oleyl-

¹⁾ *W. Voss & H. Wulkan*, B. **70**, 388 (1937).

²⁾ *N. Bjerrum & L. Zechmeister*, B. **56**, 897 (1923); vgl. auch *H. Lund & J. Bjerrum*, B. **64**, 210 (1931).

alkohol¹). Auch der Benzylester des Tryptophans (Smp. 71—72°) ist durch Alkohololyse des Methylsters zugänglich; er wird nicht durch Destillation, sondern über das schwerlösliche Hydrochlorid isoliert.

Es sind auch Versuche zur Gewinnung von Methioninestern des Glykols und des Glycerins gemacht worden. Die Alkohololyse erfolgt auch in diesen Fällen glatt. Die resultierenden Ester sind aber derart unbeständig, dass sie nicht in reinem Zustand isoliert werden konnten.

2. *Aluminium-alkoxyd als Katalysator: Zusatz von Aluminiumisopropylat.* L-Leucinhexylester. Folgende Reaktionsbedingungen und Mengenverhältnisse sind als die günstigsten ermittelt worden:

Man löst unter leichtem Erwärmen (50—60°) 300 mg Aluminiumisopropylat²) (5,66 Mol-%, bezogen auf Leucinmethylester) in 8,9 g abs. n-Hexanol (0,0875 Mol), lässt auf Zimmertemp. erkalten und setzt 7,25 g L-Leucinmethylester (0,05 Mol) zu. Der Reaktionskolben wird nun an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen (14 Torr) und unter Durchsaugen eines trockenen, CO₂-freien Luftstromes 45—50 Min. auf 55° und hierauf 55—60 Min. auf 65° gehalten. Anschliessende Destillation im Hochvakuum liefert einen Vorlauf von Hexanol und hierauf 7,7—7,8 g optisch reinen L-Leucinhexylester. Ausbeute 71—72%.

Zur Analyse wird nochmals destilliert und eine Mittelfraktion aufgefangen. Dichte $\rho_{25} = 0,89362^3$); Brechungsindex $n_D^{25} = 1,4347^4$).

$C_{12}H_{27}O_3N$	Ber. C 66,90	H 11,70	N 6,51%
(215)	Gef. „ 67,04	„ 11,67	„ 6,47%

Eine Angabe über die optische Drehung des Esters ist zwecklos, da die gefundenen Werte stark von Feuchtigkeitsspuren beeinflusst werden. Zur Kontrolle der optischen Reinheit wird zum Leucin verseift: Man kocht 2,2 g Hexylester und 10 ml 4-n. HCl bei einer Badtemp. von 130° 3 Std. am Rückfluss, entfernt das Hexanol durch Ausschüteln mit Äther und verdampft am Vakuum zur Trockene. Der Rückstand wird in 30 ml Äthanol aufgenommen und die resultierende Lösung bis zu schwach alkalischer Reaktion mit Diäthylamin versetzt. Man stellt über Nacht in die Kälte, saugt ab, wäscht die Kristalle gründlich mit Äthanol und trocknet im Exsikkator über NaOH/H₂SO₄. Ausbeute fast quantitativ.

$C_6H_{13}O_2N$ (131)	Ber. N 10,68%	Gef. N 10,38%
$[\alpha]_D^{25}$	$= -15,9^0 \pm 0,2^0$ (c = 3 in 6-n. HCl)	

Das als Ausgangsmaterial benützt L-Leucin (*F. Hoffmann-La Roche & Co.*, Basel) besitzt die spezifische Drehung

$$[\alpha]_D^{25} = -16,0^0 \pm 0,2^0 \quad (c = 3 \text{ in } 6\text{-n. HCl})$$

II. Darstellung der Methylester nach der Thionylchlorid-Methode.

a) Allgemeines. Mit äquivalenten Mengen Leucin, SOCl₂ und abs. CH₃OH tritt noch keine Esterbildung ein; die gewünschte Reaktion erfolgt erst bei Zusatz von mehr Methanol. Als günstig erwies sich folgendes Verhältnis zwischen Leucin, Thionylchlorid und Methanol (ausgedrückt in Mol-%): 10,4 : 11,5 : 78,1. Dabei genügt es, einmal redistilliertes technisches Thionylchlorid und handelsübliches, nicht weiter getrocknetes

¹) Vgl. Helv. **33**, 573 (1950). Wir danken Fräulein Dr. *S. Nobile* für ihre Hilfe bei der Herstellung dieser Ester.

²) *Th. Bersin*, Angew. Ch. **53**, 266 (1940).

³) Berechnet nach *F. W. Küster*, Logarithmische Rechentafeln, 55/60. Auflage, Berlin 1947.

⁴) Bestimmt im *Abbé*-Refraktometer. Die abgelesenen Werte sind etwas feuchtigkeitsempfindlich.

Methanol zu verwenden. Selbst bei Zugabe von 1 Mol Wasser auf 1 Mol Thionylchlorid beträgt die Esterausbeute noch 70% der Theorie.

Die primäre Umsetzung zwischen Methanol und Thionylchlorid wird zur Vermeidung von Nebenreaktionen unter guter Kühlung durchgeführt. Es ist gleichgültig, ob die Aminosäure, welche fein pulverisiert werden soll, schon anfangs oder erst nach der Primärreaktion zugesetzt wird. Die eigentliche Veresterung wird bei empfindlichen Substanzen wie z. B. Methionin bei 0° durchgeführt (2 Tage stehenlassen). In allen andern Fällen erwärmt man das Gemisch 2 bis 4 Std. auf etwa 40°.

Zur Aufarbeitung empfiehlt es sich, das Methanol vor der Freisetzung des Esters möglichst vollständig zu entfernen. Man erhält sonst Ester-Methanol-Gemische, die sich ohne spezielle Kolonne nur unter Verlusten auseinanderdestillieren lassen.

b) L-Leucin-methylester. Man tropft unter Rühren 7,9 ml (0,11 Mol) Thionylchlorid zu 30 ml (0,78 Mol) Eis/NaCl-gekühltem Methanol und trägt hierauf portionenweise 13,1 g (0,1 Mol) L-Leucin ein. Die Temperatur soll bei beiden Operationen nicht über -5° steigen. Hierauf wird langsam auf 40° erwärmt und 2 Stunden bei dieser Temperatur weiter gerührt. Das Leucin geht während dieser Zeit langsam in Lösung. Man destilliert nun das Methanol im Vakuum ab und trocknet anschliessend 30—60 Min. bei 12 Torr und 100° Badtemperatur. Der methanolische Rückstand wird in 6—8 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 250 ml Äther überschichtet und hierauf unter Kühlung bis zur Rötung von Phenolphthalein mit konz. Ammoniak versetzt. Nach Abfiltrieren von ausgeschiedenem Ammoniumchlorid wird im Scheidetrichter getrennt, die Ätherschicht 3—4 mal mit 8 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die Destillation liefert unter Feuchtigkeits- und CO₂-Ausschluss neben einem geringen Vorlauf 12—12,5 g L-Leucinmethylester, Sdp.₁₂ 69—70°. Ausbeute 83—86%.

Zur Analyse wird eine Mittelfraktion herausdestilliert. Der Ester ist optisch und chemisch rein. Bei der Verseifung (zur Methodik vgl. die oben beschriebene Verseifung des Hexylesters) entsteht optisch und papierchromatographisch reines L-Leucin; ferner stimmen Analyse, Dichte und Brechungsindex des Esters mit den Daten überein, welche bei einem nach der Fischer'schen Methode mit methanolischer Salzsäure hergestellten Präparat gefunden worden sind. Dasselbe gilt für den nach der früher angegebenen Variante¹⁾ hergestellten L-Methioninmethylester. Vgl. Tab. 1.

Tabelle 1.

Analyse und physikalische Konstanten der Methylester von L-Leucin und L-Methionin. Vergleich zwischen Thionylchlorid- und Fischer-Methode.

Ester	Methode	Analyse	Sdp. 12 Torr	Dichte ²⁾	Brechungsindex ³⁾
L-Leucin-methylester C ₇ H ₁₅ O ₂ N (145)	SOCl ₂ CH ₃ OH/HCl	Ber. C 57,90 H 10,41 N 9,65%			n _D ²⁵
		Gef. „ 57,75 „ 10,31 „ 9,44%	69—70°	0,99220	1,4269
		Gef. „ 58,07 „ 10,26 „ 9,89%	69—71°	0,99218	1,4268
L-Methionin-methylester C ₆ H ₁₃ O ₂ NS (163)	SOCl ₂ CH ₃ OH/HCl	Ber. C 44,15 H 8,03 N 8,59%			n _D ²⁴
		Gef. „ 44,27 „ 7,73 „ 8,42%	121—23°	1,1001	1,4878
		Gef. „ 44,20 „ 8,06 „ 8,71%	121—22°	1,0995	1,4875

¹⁾ Helv. **33**, 590 (1950).

²⁾ Berechnet nach F. W. Küster, l. c.

³⁾ Bestimmt im Abbé-Refraktometer. Die abgelesenen Werte sind etwas feuchtigkeitsempfindlich.

Zusammenfassung.

Die Alkoholyse von α -Aminosäuremethylestern ist zur Gewinnung von Aminosäureestern schwerflüchtiger Alkohole brauchbar. Bei Verwendung von Natriumalkoxyd als Umesterungskatalysator erfolgt am α -Kohlenstoffatom der Aminosäure ganz oder teilweise Racemisierung; die optische Aktivität bleibt dagegen erhalten, wenn als Katalysator ein Aluminiumalkoxyd verwendet wird. Die benötigten Aminosäuremethylester können, namentlich wenn sie in grösseren Mengen gebraucht werden, auf einfachste Weise mit Hilfe von Thionylchlorid hergestellt werden.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität
Basel.

138. Über die Silbersalz-Brom-Decarboxylierung. I. Die „Säure-Austausch-Reaktion“ der Acylhypobromite

von Max Rottenberg.

(2. VI. 53.)

Die Silbersalz-Brom-Abbaureaktion ist jetzt als praktische Laboratoriumsmethode allgemein anerkannt, vgl. z. B. ¹⁾. Ihre theoretische Deutung hat dagegen meines Wissens seit der im letzten Übersichts-Referat²⁾ geschilderten Situation³⁾ keine wesentlichen Fortschritte gemacht. Zur weiteren Aufklärung des Reaktionsverlaufs schien es zunächst von Interesse, das Verhalten der Acylhypobromite – der kritischen Zwischenprodukte beim Silbersalz-Brom-Abbau – in Gegenwart verschiedener funktioneller Gruppen systematisch zu untersuchen. In dieser Arbeit sind die bisherigen Ergebnisse über die Silbersalz-Brom-Decarboxylierung in Gegenwart von freien aliphatischen Carbonsäuren anhand folgender 5 Versuche beschrieben und diskutiert.

Versuch (1). Behandelt man eine Mischung äquivalenter Mengen von Silberpalmitat und Palmitinsäure mit überschüssigem Brom in Tetrachlorkohlenstoff nach der üblichen Methode, so erhält man Pen-

¹⁾ C. F. H. Allen & C. V. Wilson, *Org. Synth.* **26**, 52 (1946).

²⁾ M. Rottenberg, *Exper.* **7**, 432 (1951).

³⁾ In jenem Referat wurden zur Stütze eines Argumentes u. a. auch Arbeiten von J. D. Roberts und Mitarb. zitiert. Dabei wurden gewisse Schlussfolgerungen gezogen, die mit denjenigen dieses Autors in wesentlichen Punkten nicht übereinstimmten. Für diese Richtigstellung bin ich Prof. Roberts zu grossem Dank verpflichtet, und ich möchte hiermit ausdrücklich erklären, dass die dort gegebene Interpretierung meine eigenen Ansichten und nicht diejenigen von Roberts darstellen.