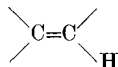


Tetranitromethan gab eine deutliche Gelbfärbung; UV.-Absorptionsspektrum vgl. Kurve HPS 40 in Fig. 1a. Das IR.-Spektrum (in CS₂) zeigte aber bei 12,08 μ und bei 12,35 μ zwei schwache aber deutliche Banden: Eine



Gruppe ist daher nicht auszuschliessen.

Die mit OAB bezeichneten Mikroanalysen wurden im Mikrolabor (Leitung *E. Thommen*) des Instituts ausgeführt. Die mit *Gy* bezeichneten verdanken wir dem Mikrolabor der *CIBA Aktiengesellschaft* (Leitung Dr. *H. Gysel*).

Zusammenfassung.

Die Synthese von 3 α -Acetoxy-ätiën-(8:9 oder 8:14)-säuremethylester wird beschrieben. Die Neuberechnung des molekularen Drehungsbeitrags für die 8:14-Doppelbindung in 5 β -Steroiden ergibt einen Wert von etwa +70°.

Organisch-chemische Anstalt
der Universität, Basel.

184. Zur Herstellung der Chlorid-hydrochloride der α -Aminosäuren

von **M. Brenner** und **Iphigenia Photaki**.

(16. VII. 56.)

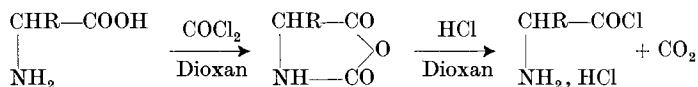
Aminosäurechlorid-hydrochloride sind in gewissen Fällen sehr günstige Ausgangsmaterialien für die Gewinnung von Aminosäureestern. Ihre Herstellung ist von *E. Fischer*¹⁾ und *S. Levine*²⁾ beschrieben worden. Beide Autoren behandeln die in Acetylchlorid bzw. Tetrachlorkohlenstoff suspendierten Aminosäuren mit Phosphor-pentachlorid. Die unlösliche Aminosäure verwandelt sich in heterogener Reaktion in unlösliches Chlorid-hydrochlorid, das durch Kristallisation gereinigt werden muss.

Die grosse Empfindlichkeit der Chlorid-hydrochloride veranlasste uns nach einem Verfahren zu suchen, das direkt zu reinen Produkten führen sollte. Es zeigte sich, dass die Anhydride der N-Carboxyaminosäuren, gelöst in Dioxan, beim Durchleiten von trockenem HCl bzw. HBr unter Bildung der Chloride bzw. Bromide aufgespalten werden. Letztere kristallisieren in Form der Hydrochloride bzw. Hydrobromide aus der Dioxanlösung bereits analysenrein aus.

¹⁾ *E. Fischer*, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 2914 (1905).

²⁾ *S. Levine*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1382 (1954).

Es erwies sich in der Regel am einfachsten, die N-Carboxy-Anhydride aus den Aminosäuren und Phosgen in Dioxan³⁾ zu bereiten und die resultierende Lösung direkt zu verwenden. Das Verfahren beruht also auf folgendem Reaktionsschema:



Voraussetzung ist völliger Ausschluss von Feuchtigkeit. Auf der zweiten Reaktionsstufe lässt sich dies am besten unter Verwendung eines Doppel-Schlenk-Rohres nach G. Wittig & R. Clausnizer⁴⁾ erreichen; für grössere Ansätze ist die Zusammenstellung einer geeigneten Apparatur erforderlich.

Experimenteller Teil.

Allgemeine Arbeitsvorschrift und Resultate. Herstellung der N-Carboxyaminosäureanhydrid-Lösung: Man suspendiert die Aminosäure in Dioxan (Mengenverhältnis vgl. Tab.), rührt kräftig mit einem Vibromischer und leitet bei 40–50° bis zur vollständigen oder fast vollständigen Auflösung der Aminosäure Phosgen ein (Waschflüssigkeit: konz. Schwefelsäure). Anschliessend wird die Reaktionslösung mittels durchströmender trockener Luft vom überschüssigen Phosgen befreit und, wenn nötig, unter Feuchtigkeitsausschluss filtriert.

Behandlung des N-Carboxyaminosäureanhydrids mit Halogenwasserstoff und Isolierung der Chlorid-hydrochloride: Durch die frisch bereitete, klare Lösung des N-Carboxyaminosäureanhydrids wird bei 20° ein sorgfältigst getrockneter Strom von HCl (CaCl₂-Turm, zwei Waschflaschen mit konz. H₂SO₄, P₂O₅-Glaswolle) oder HBr (aus Br₂ und Tetralin⁵⁾, P₂O₅-Glaswolle) geleitet. Der Prozess ist von einer geringen Wärmetönung begleitet. Man unterbricht die Zufuhr von Halogenwasserstoff, wenn die Kristallisation des Reaktionsproduktes einsetzt; Reaktionszeiten s. Tabelle. Im Laufe von weiteren 2–4 Std. bildet sich in der Regel eine verfilzte Kristallmasse, die, eventuell nach Zusatz von Tetrachlorkohlenstoff, unter einem scharf getrockneten Stickstoffstrom (H₂SO₄ konz., Ätzkali-Turm)^{5a)} abgenutscht und nacheinander mit trockenem Dioxan, Tetrachlorkohlenstoff und Äther gewaschen wird. Man trocknet anschliessend an der Wasserstrahlpumpe (CaCl₂-Rohr) und erhält die in der Tab. angegebenen Ausbeuten. Die Smp. sind wegen Zersetzungserscheinungen unscharf und wenig charakteristisch. Zur Analyse wurde ohne weitere Reinigung im Hochvakuum über P₂O₅ 15 Std. bei 20° getrocknet und anschliessend sofort verbrannt. Die Einwaagen haben wie bei hygroskopischen Substanzen sehr schnell zu erfolgen⁶⁾. Zu Kontrollzwecken genügt oft eine Halogenbestimmung nach Volhard⁷⁾, die man im Halbmikromaßstab leicht selbst durchführen kann; im Fall vom Glycinderivat versagt die Methode (siehe Tab.).

³⁾ A. C. Farthing, J. chem. Soc. **1950**, 3213.

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **588**, 162 (1954), vgl. dazu exp. Teil dieser Arbeit. Ähnliche Gefässe sind auch von L. Anschütz, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 1902 (1938), und von E. Müller & F. Teschner, Liebigs Ann. Chem. **525**, 4 (1936), beschrieben worden.

⁵⁾ Inorganic Synthesis, Vol. I, S. 151.

^{5a)} Es empfiehlt sich, die Apparatur während des ganzen Versuches mit trockenem Stickstoff zu begasen.

⁶⁾ Wir danken Herrn Dr. H. Gysel, Ciba A.G., Basel, für die Durchführung der Analysen.

⁷⁾ Vgl. J. R. Caldwell & H. V. Moyer, Ind. Eng. Chemistry, Anal. Ed. **7**, 38 (1935).

Aminosäurechlorid-hydrochloride nach dem Phosgen / Chlorwasserstoff-Verfahren.

Aminosäure	Ansatz g	Dioxan ml	COCl ₂ Min.	HCl Min.	Aus- beute %	Kristallform Smp.	Mikroanalyse				Nach Volhardt	
							% C		% H		% N	
							Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.*	Ber.
Gly	1,5	20	300	45	45	Glänz. Blättchen	18,78	18,48	4,14	3,88	—	—
DL-Ala . . .	1,4	22	90	50	94	Kleine Kristalle 92—98°	25,09	25,02	4,99	4,90	—	49,25
DL-Norval .	1,8	15	180	120	20	Nadeln 102—105°	34,93	34,89	6,71	6,44	—	41,43
DL-Leu . . .	1,95	10	150	50	50	Lange Nadeln 102—110°	38,82	38,70	7,05	7,03	—	38,17
L-Leu	1,35	16	60	75	60	Lange Nadeln 90—120°	39,30	38,70	7,14	7,03	8,08	7,52
DL-Phe . . .	2,5	22	120	40	60	Prismen 132—138°	49,65	49,90	5,55	5,03	6,45	6,36
											32,1	32,23

* Mittelwert aus 2 Bestimmungen.

Das beschriebene Verfahren versagt im Falle von DL-Valin, dessen Chlorid-hydrochlorid und Bromid-hydrobromid unter den bei den übrigen Aminosäuren angewandten Konzentrationsverhältnissen in Lösung bleiben. Man muss hier vom kristallisierten N-Carboxyanhydrid ausgehen, das, in einem möglichst kleinen Volumen Dioxan gelöst, 2 Std. bei 20° mit Halogenwasserstoff behandelt wird. Das Reaktionsgemisch wird durch Einstellen in Toluol/Trockeneis zum Erstarren gebracht. Beim Auftauen setzt Kristallisation ein. Nach 5stündigem Stehen bei 20° wird das Produkt wie oben angegeben isoliert.

2 g N-Carboxy-DL-Valinanhydrid in 2 ml Dioxan gaben 1,5 g Chlorid-hydrochlorid (63%; Smp. nicht reproduzierbar, Analysenwerte schlecht) bzw. 2 g Bromid-hydrobromid (55%, Nadeln vom Smp. 90—100°, gef. C 22,34 H 4,15%, ber. C 23,00 H 4,24%).

In entsprechender Weise ist auch das Chlorid-hydrochlorid des DL-Phenylalanins erhalten worden (2 g N-Carboxyanhydrid, 10 ml Dioxan, Ausbeute 32,5%). Das Verfahren bietet hier keinen Vorteil gegenüber der oben beschriebenen direkten Methode.

Apparatives. Das Doppel-Schlenk-Rohr, welches unserem Institut freundlicherweise durch Herrn Prof. G. Wittig, Tübingen, zur Verfügung gestellt worden ist, besteht aus 2 spiegelbildlich nebeneinander liegenden Schlenk-Rohren⁸⁾ (gebogene Ansätze nach aussen gerichtet), deren Reaktionsräume (Inhalt 50 ml) im oberen Teil durch ein Glasrohr verbunden sind; in der Mitte des Glasrohres befindet sich eine eingeschmolzene Glasfritte (G-2). Die eine Seite des Doppel-Schlenk-Rohres dient als Reaktionsraum, die Glasfritte (beim Neigen des Rohres) als Filter für unlösliche Reaktionsprodukte und die andere Seite als Vorlage zur Aufnahme der filtrierten Reaktionsflüssigkeit. Die beiden Rohransätze auf der Reaktionsseite gestatten das Einleiten von Halogenwasserstoff bzw. Zufuhr von Waschflüssigkeit (senkrechter Ansatz) und Begasung mit trockenem Stickstoff (gebogener Ansatz). Die entsprechenden Rohransätze auf der gegenüberliegenden Seite dienen der Anwendung von Vakuum (gerader Ansatz) und als Überlauf für das Filtrat (gebogener Ansatz).

Iphigenia Photaki dankt der *Stiftung für Staats-Stipendien* in Griechenland für die Gewährung eines Stipendiums.

Zur Durchführung dieser Arbeit standen uns Mittel aus den *Arbeitsbeschaffungskrediten des Bundes* zur Verfügung, für die wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen.

Zusammenfassung.

N-Carboxyaminosäureanhydride geben bei der Behandlung mit Halogenwasserstoff in Dioxan reine Chlorid-hydrochloride bzw. Bromid-hydrobromide von α -Aminosäuren.

Organisch-chemische Anstalt
der Universität Basel.

⁸⁾ Vgl. Zeichnung bei *W. Schlenk & A. Thal*, Ber. deutsch. chem. Ges. **46**, 2843 (1913).