

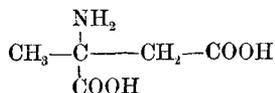
Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

Beitrag zur Darstellung und Aktivierung der Homoasparaginsäure

Von Paul Pfeiffer und Ernst Heinrich

(Eingegangen am 4. Juli 1936)

Die inaktive Homoasparaginsäure



ist schon mehrfach dargestellt worden, zuerst von Körner und Menozzi¹⁾ durch Erhitzen der Diäthylester der Citracon-, Mesacon- und Itaconsäure mit alkoholischem Ammoniak und Verseifen der Reaktionsprodukte mit Baryt²⁾, dann von Piutti³⁾ durch Erhitzen von Citraconsäureanhydrid mit alkoholischem Ammoniak und Verseifen des entstandenen Monamids mit Salzsäure. Ein weiteres Verfahren zur Gewinnung der Homoasparaginsäure, vor allem seines Diäthylesters, rührt von Zelinsky, Annenkov und Kulikow⁴⁾ her. Sie ließen auf Acetessigester in wäßrig-alkoholischer Lösung Chlorammonium und Cyankalium einwirken, verseiften das Reaktionsprodukt mit Salzsäure und veresterten mit Alkohol. Neuerdings haben dann W. Cocker und A. Lapworth⁵⁾ gezeigt, daß man die inaktive Homoasparaginsäure durch Hydrolyse des aus β -Amino-

¹⁾ R. A. L. [5] 2, II, 369; Ber. 27, Ref. 121 (1894).

²⁾ K. Stobius u. E. Philippi [Monatsh. Chem. 45, 457 (1924)] haben dieses Verfahren dahin abgeändert, daß sie auf Citraconsäure-ester flüssiges Ammoniak einwirken ließen.

³⁾ Gazz. chim. ital. 28, II, 148; Ber. 31, 2039 (1898).

⁴⁾ Z 43, 1099 (1911); Ztschr. physiol. Chem. 73, 467.

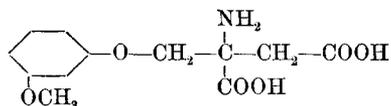
⁵⁾ Journ. chem. Soc., London 1931, 1391.

crotonsäureester und Blausäure entstandenen Nitrils erhalten kann.

Die inaktive Homoasparaginsäure bildet ein Monohydrat, welches nach Piutti bei 232—234°, nach Cocker und Lapworth bei 229—230° und nach Stobius und Philippini bei 232° u. Zers. schmilzt¹⁾.

Wie Körner und Menozzi mitteilen, ist die synthetische, aus Wasser umkrystallisierte Homoasparaginsäure ein Gemisch gleicher Teile der d- und l-Form, die mechanisch durch Auslese voneinander getrennt werden können. Über die Größe der Drehungswerte sind nähere Angaben in der uns zugänglichen Literatur nicht vorhanden²⁾.

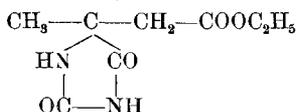
Wir haben uns deshalb etwas näher mit der Homoasparaginsäure und ihrer Aktivierung befaßt, weil sie die Grundsubstanz der α -(3-Methoxy-phenoxy-methyl)-asparaginsäure



ist, einer Säure, die ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Synthese der Brasilsäure ist und von uns aktiviert werden mußte³⁾. Um nun bei den Aktivierungsversuchen mit Material zu sparen, lag es nahe, zunächst einmal die viel leichter zugängliche Homoasparaginsäure näher zu untersuchen.

Im folgenden wird zunächst ein neues Verfahren zur Darstellung der Homoasparaginsäure beschrieben, welches auf den Arbeiten von Bucherer fußt. Dann folgen nähere Angaben über einige Derivate der Säure und vor allem über ihre Aktivierung.

Wir gingen vom Acetessigester aus und führten diesen durch Erhitzen mit Ammoncarbonat und Cyankalium in 50%igem wäßrigem Alkohol unter CO₂-Druck in das Hydantoin:

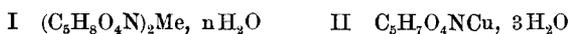


¹⁾ Körner u. Menozzi geben als Schmelzpunkt der wasserfreien Verbindung 166,5—167° an.

²⁾ Weder im Ber.-Ref. noch im Beilstein sind Drehwerte angegeben.

³⁾ Die Aktivierung ist inzwischen durchgeführt.

über, welches aus Wasser in farblosen, derben Nadeln vom Schmp. 138° krystallisiert¹⁾. Das Amid der Reihe — farblose, große Rhomboeder — schmilzt unter Zersetzung bei 252° , das Hydrazid — farblose, derbe Prismen — bei $104\text{--}105^{\circ}$. Durch längeres Kochen des Hydantoinis mit Alkali bildet sich unter Ringsprengung die Homoasparaginsäure, die sich leicht aus verdünntem Aceton umkrystallisieren läßt. Sie krystallisiert in farblosen, prismatischen Nadeln vom Schmp. 233° und wurde durch ihr Hydrochlorid, außerdem auch durch ihr Calcium-, Barium-, Blei- und Kupfersalz²⁾ näher charakterisiert. Die ersteren drei Salze entsprechen der Formel I, während das blaue, innerkomplexe Kupfersalz nach der Formel II zusammengesetzt ist. Die Homoasparaginsäure ließ sich ferner glatt in ihr Diamid (Schmp. 173°) und ihr Acetylderivat (Schmelzpunkt $156\text{--}157^{\circ}$) verwandeln.



sammengesetzt ist. Die Homoasparaginsäure ließ sich ferner glatt in ihr Diamid (Schmp. 173°) und ihr Acetylderivat (Schmelzpunkt $156\text{--}157^{\circ}$) verwandeln.

Die Aktivierung der Homoasparaginsäure führten wir über das Mono-Strychninsalz durch. Das aus einer heißen, wäßrigen Lösung der monomolekularen Mengen von Homoasparaginsäure und Strychnin auskrystallisierte Strychninsalz ist fast reines Salz der rechtsdrehenden Säure und entspricht der Formel:



es schmilzt bei 240° u. Zers. Die aus diesem Salz isolierte freie Säure zeigt eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{21^{\circ}} = +3,50^{\circ}$. Das leichter lösliche Strychninsalz der l-Homoasparaginsäure gibt beim Aufarbeiten eine aktive Säure von der Drehung: $[\alpha]_D^{22^{\circ}} = -3,56^{\circ}$. Die Säuren sind also weitgehend optisch rein.

Versuchsteil

1. 5-Methyl-hydantoin-5-essigsäureäthylester

Man gibt in einem Autoklaven zu einer Lösung von 13 g Acetessigeste in 60 ccm 50%igem Alkohol 20 g Ammoncarbonat und 12 g Cyankalium, drückt 20 Atm. Kohlendioxyd auf und erhitzt 5 Stunden auf $70\text{--}80^{\circ}$. Nach dem Erkalten

¹⁾ Vgl. auch Hans Th. Bucherer u. Viktor A. Lieb, dies. Journ. 141, 5 (1934).

²⁾ Vgl. hierzu auch Piutti, a. a. O.

säuert man mit konz. Salzsäure an und läßt 12 Stunden im Eisschrank stehen. Das auskrystallisierte Hydantoin wird abgesaugt und aus Wasser oder Aceton umkrystallisiert. Derbe, prismatische Nadeln vom Schmp. 138°. Leicht löslich in Alkohol, Eisessig und verdünnten Alkalien, schwerer löslich in Wasser Aceton und Chloroform, unlöslich in verdünnten Säuren.

3,924 mg Subst.: 6,940 mg CO₂, 2,120 mg H₂O. — 7,504 mg Subst.: 0,900 ccm N (20°, 759 mm).

C ₈ H ₁₂ O ₄ N ₂	Ber. C 48,00	H 6,00	N 14,00
	Gef. „ 48,23	„ 6,05	„ 13,96

Amid der Reihe. Man erhitzt eine Lösung des „Hydantoin“ in 5 ccm konz. wäßrigem Ammoniak 1 Stunde lang im Bombenrohr auf 100°; beim Verdunsten an freier Luft krystallisiert langsam das Amid aus, welches aus wenig Wasser umkrystallisiert wird. Große, farblose Rhomboeder, die bei 252° u. Zers. schmelzen.

3,995 mg Subst.: 0,844 ccm N (21°, 763 mm).

C ₆ H ₉ O ₃ N ₃	Ber. N 24,56	Gef. N 24,63
---	--------------	--------------

Hydrazid der Reihe. Man erwärmt eine Lösung von 0,33 g Hydrazinhydrat in 1 ccm Wasser 1 Stunde lang mit 0,5 g „Hydantoin“ im Bombenrohr auf 100° und läßt langsam an der Luft verdunsten. Aus Alkohol umkrystallisiert: Farblose, derbe Prismen vom Schmp. 104—105°.

4,006 mg Subst.: 10,413 ccm N (20°, 758 mm).

C ₆ H ₁₀ O ₃ N ₄	Ber. N 30,11	Gef. N 30,20
--	--------------	--------------

2. Inaktive Homoasparaginsäure

Man erhitzt eine Lösung von 5 g Methyl-hydantoin-essigsäureäthylester in 75 ccm 40%iger Kalilauge 48 Stunden lang zum Sieden, säuert die alkalische Lösung mit konz. Salzsäure an und dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein. Der Rückstand wird pulverisiert, gut getrocknet und im Soxhlet erschöpfend mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die aus der alkoholischen Lösung abgeschiedene Homoasparaginsäure (sie ist in Alkohol schwer löslich) wird abfiltriert und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Farblose, prismatische Nadeln, die bei 233° u. Zers. schmelzen.

2,014 mg Subst. (getr. bei 100°): 0,167 ccm N (24°, 764 mm).

$C_5H_9O_4N$ Ber. N 9,52 Gef. N 9,58

Wird eine Lösung von 1,5 g Homoasparaginsäure in 20 ccm 2 n-HCl unter Eiskühlung mit einer konz. wäßrigen Lösung von 0,8 g Natriumnitrit versetzt, das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen und dann ausgeäthert, so hinterbleibt beim Verdunsten des über Natriumsulfat getrockneten Äthers die

Citramalsäure $HOOC-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}-COOH$ als sirupöse Flüssigkeit,

die bald erstarrt. Aus Essigester umkrystallisiert: Farblose Krystalle vom Schmp. 119°; Ausbeute 0,3 g.

Salzsaures Salz. Man leitet in die konz. wäßrige Lösung der Aminosäure bis zur Sättigung Chlorwasserstoff ein. Das salzsaure Salz scheidet sich dann in farblosen, kubischen Krystallen aus. Waschen mit wenig Wasser. Das lufttrockene Salz schmilzt von 212° ab u. Zers. Zur Analyse Trocknen bei 100° i. V.

0,1339 g Subst.: 0,1042 g AgCl.

$C_5H_9O_4N, HCl$ Ber. Cl 19,13 Gef. Cl 19,25

Calciumsalz. Man versetzt eine Lösung von 0,3 g Aminosäure in wenig Wasser mit 0,3 g Calciumcarbonat, filtriert nach dem Aufhören der CO_2 -Entwicklung vom Rückstand ab und versetzt das Filtrat mit Alkohol. Farblose, sternförmig gruppierte Nadeln.

Hydrat. 0,0765 g Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0106 g H_2O .

$(C_5H_9O_4N)_2Ca, 3H_2O$ Ber. H_2O 14,00 Gef. H_2O 13,93

Wasserfreies Salz. 0,0675 g Subst.: 0,0279 g $CaSO_4$. — 3,472 mg Subst.: 0,256 ccm N (24°, 762 mm).

$(C_5H_9O_4N)_2Ca$ Ber. Ca 12,05 N 8,43 Gef. Ca 12,17 N 8,50

Bariumsalz. Die Darstellung entspricht der des Calciumsalzes der Reihe. Feine, farblose Nadeln.

Hydrat. 0,1036 g Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0149 g H_2O .

$(C_5H_9O_4N)_2Ba, 4H_2O$ Ber. H_2O 14,37 Gef. H_2O 14,38

Wasserfreies Salz. 0,1131 g Subst.: 0,0617 g $BaSO_4$. — 3,254 mg Subst.: 0,188 ccm N (24°, 762 mm).

$(C_5H_9O_4N)_2Ba$ Ber. Ba 31,93 N 6,53 Gef. Ba 32,10 N 6,66

Bleisalz. Darstellung aus der Aminosäure mit Bleiacetat.
Feine, farblose, verfilzte Nadeln.

Hydrat. 0,2064 g Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0141 g H₂O.

(C₅H₃O₄N)₃Pb, 2 H₂O Ber. H₂O 6,73 Gef. H₂O 6,83

Wasserfreies Salz. 0,1767 g Subst.: 0,1075 g PbSO₄. — 4,378 mg Subst.: 0,215 ccm N (23°, 764 mm).

(C₅H₃O₄N)₂Pb Ber. Pb 41,48 N 5,61 Gef. Pb 41,57 N 5,69

Kupfersalz. Man erhitzt eine konz. wäßrige Lösung von 0,2 g Aminosäure solange mit 0,21 g Kupferacetat zum Sieden, bis sich reichlich blaue Krystalle abzuscheiden beginnen. Nach einigem Stehen filtriert man das Salz ab und wäscht es mit Wasser. Schöne, himmelblaue Krystalle, die bei 100° i. V. wasserfrei werden und dabei eine dunkler blaue Farbe annehmen.

Hydrat. 0,1720 g Subst. verloren bei 100° i. V. 0,0353 g H₂O.

(C₅H₇O₄NCu, 3 H₂O¹⁾ Ber. H₂O 20,53 Gef. H₂O 20,52

Wasserfreies Salz. 0,1236 g Subst.: 0,0476 g CuO.

C₅H₇O₄NCu Ber. Cu 30,62 Gef. Cu 30,77

3. Diamid der inaktiven Homoasparaginsäure

Man leitet in der Siedehitze 4 Stunden lang Chlorwasserstoff in eine Lösung von 5 g Homoasparaginsäure in 100 ccm Methylalkohol ein. Dann verdünnt man die methylalkoholische Lösung mit Wasser, gibt bis zur schwach alkalischen Reaktion Natriumcarbonat hinzu und äthert aus. Beim Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein farbloses Öl, in welchem der rohe Dimethylester der Aminosäure vorliegt (ber. N 8,00, gef. N 8,14); er wird ohne weitere Reinigung in das Diamid übergeführt. Man löst 0,3 g des rohen Esters in 3 ccm alkoholischem Ammoniak und läßt die Lösung 24 Stunden lang in verschlossenem Gefäß bei Zimmertemperatur stehen. Dann läßt man die Lösung langsam verdunsten. Es hinterbleibt eine ölige Flüssigkeit, die nach einigen Tagen z. T. krystallinisch erstarrt. Man verreibt das erstarrte Produkt mit einigen Tropfen Alkohol, preßt auf

¹⁾ Nach Piutti, (a. a. O.) besitzt das Salz 4 H₂O.

Ton ab und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol + Ligroin um. Derbe, farblose Nadeln vom Schmp. 173°.

2,143 mg Subst.: 0,529 ccm N (21°, 759 mm).

$C_5H_{11}O_2N_3$ Ber. N 28,97 Gef. N 28,62

4. Inaktive Acetylhomoasparaginsäure

Man gibt zu 0,3 g Homoasparaginsäure 30 ccm Acetylchlorid und erhitzt bis zum Aufhören der lebhaften HCl-Entwicklung zum Sieden. Dann dampft man im Vakuum bei Wasserbadtemperatur bis zur Trockne ein und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Kugelig vereinigte Nadeln, die zur Analyse mehrfach aus Aceton unter Zusatz von etwas Ligroin umkrystallisiert werden. Schmp. 156—157°.

3,878 mg Subst.: 0,250 ccm N (23°, 763 mm).

$C_7H_{11}O_5N$ Ber. N 7,41 Gef. N 7,46

5. Aktivierung der Homoasparaginsäure

Man löst 3 g Homoasparaginsäure und 6,7 g Strychnin in der Siedehitze in 70 ccm Wasser. Beim Erkalten krystallisiert das Monostrychninsalz der rechtsdrehenden Säure in Form langer, seidiger Nadeln aus. (Ausbeute 5 g). Zur Analyse krystallisiert man mehrfach aus Wasser um. Der Schmelzpunkt ist unscharf. Von 210° ab verfärbt sich die Substanz, bei etwa 302° tritt weitgehende Zersetzung ein.

Hydrat. 3,612 mg Subst. verloren beim Erhitzen 0,246 g H_2O .

$C_5H_5O_4N$, $C_{21}H_{22}O_2N_2$, $2H_2O$ Ber. H_2O 6,96 Gef. H_2O 6,81

Wasserfreies Salz. 3,361 mg Subst.: 8,007 mg CO_2 , 2,010 mg H_2O . — 2,236 mg Subst.: 0,172 ccm N (22°, 758 mm).

$C_5H_5O_4N$, $C_{21}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 64,86 H 6,44 N 8,73
Gef. „ 64,97 „ 6,69 „ 8,88

Das Strychninsalz zeigt die Drehung: $[\alpha]_D^{240} = -28,67^\circ$. Man löst es in 250 ccm Wasser, kühlt mit Eis ab und gibt 37 ccm n-NaOH hinzu. Dann filtriert man nach einigem Stehen das ausgeschiedene Strychnin ab, neutralisiert das alkalische Filtrat mit 97 ccm n-HCl, dampft auf dem Wasserbad zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand im Soxhlet erschöpfend mit 200 ccm absolutem Alkohol. Beim Einengen der alkoholischen

Lösung scheidet sich die rechtsdrehende Homoasparaginsäure krystallinisch aus. Sie bildet, mehrfach aus verdünntem Aceton umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 240°.

3,452 mg Subst. (getr. bei 100°): 0,289 ccm N (23°, 763 mm).

$C_5H_9O_4N$ Ber. N 9,52 Gef. N 9,69

193,7 mg getr. Subst., gelöst in 1 ccm Wasser, zeigten im 1 dcm-Rohr bei 23° im Na-Licht eine Drehung von + 0,67°; $[\alpha]_D^{23} = + 3,46°$.

337,6 mg getr. Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, zeigten im 1 dcm-Rohr bei 20° im Na-Licht eine Drehung von + 0,12°; $[\alpha]_D^{20} = + 3,55°$.

Das Filtrat des Strychninsalzes der linksdrehenden Aminosäure gibt bei entsprechender Aufarbeitung die linksdrehende Säure (farblose Nadeln).

4,327 mg Subst. (getr. bei 100°): 0,362 ccm N (24°, 756 mm).

$C_5H_9O_4N$ Ber. N 9,52 Gef. N 9,57

158,4 mg getr. Subst., gelöst in 1 ccm Wasser, zeigten im 1 dcm-Rohr bei 24° im Na-Licht eine Drehung von - 0,58°; $[\alpha]_D^{24} = - 3,66°$.

431,8 mg getr. Subst., gelöst in 10 ccm Wasser, zeigten im 1 dcm-Rohr bei 20° im Na-Licht eine Drehung von - 0,15°; $[\alpha]_D^{20} = - 3,47°$.

Die fast gleich großen absoluten Werte der Drehungen der d- und l-Form der Homoasparaginsäure zeigen, daß sie weitgehend optisch rein sind.