

Über Homocysteinsäure

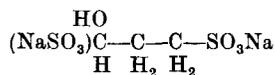
VON BURCKHARDT HELFERICH UND WILHELM TER VEHN¹⁾

Inhaltsübersicht

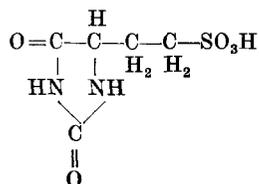
Eine neue und ergiebige Synthese der D,L-Homocysteinsäure wird mitgeteilt. Einige ihrer Salze und Salze der N-Phthalyl-D,L-homocysteinsäure werden beschrieben.

Die physiologisch interessante Homocysteinsäure ist schon früher hergestellt worden, ebenso einige ihrer Derivate²⁾. Im folgenden wird eine neue Synthese mit besseren Ausbeuten beschrieben:

Die leicht zugängliche Additionsverbindung von 2 NaHSO₃ an Acrolein³⁾



läßt sich recht glatt nach BERGS-BUCHERER⁴⁾ in die 1-Hydantoinyl-äthan-2-sulfonsäure



I

überführen. Die rohe (sirupöse) Verbindung ergibt bei Verseifung mit Natronlauge die rohe Homocysteinsäure, die über ihr in Wasser schwer lös-

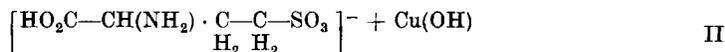
¹⁾ Näheres siehe Dissertation WILHELM TER VEHN, Bonn 1958.

²⁾ L. W. BUTZ u. V. DU VIGNEAUD, J. biol. Chemistry **99**, 135 (1932); V. DU VIGNEAUD u. W. PATTERSON, J. biol. Chemistry **111**, 393 (1935); D. B. REISNER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5102 (1956); C. W. MOSHER, R. M. SILVERSTEIN, O. P. CREWS u. B. R. BAKER, J. org. Chemistry **23**, 1257 (1958).

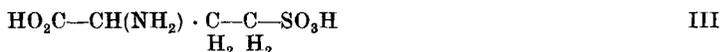
³⁾ TH. ROSENTHAL, Liebigs Ann. Chem. **233**, 37 (1886).

⁴⁾ H. BERGS, referiert: Chem. Zbl. 1933 I 1918; H. TH. BUCHERER u. W. STEINER, J. prakt. Chem. **140**, 291 (1934).

liches basisches (komplexes) Kupfersalz



durch Zerlegung mit H_2S die reine kristallisierte D,L-Homocysteinsäure

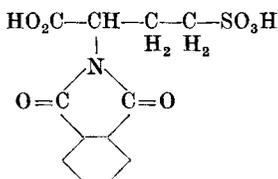


liefert. Die Ausbeute berechnet auf das Ausgangsmaterial, das Di-Natriumsalz, beträgt fast 60% d. Th. Damit ist diese Säure synthetisch leicht zugänglich geworden.

Von ihren Salzen wurden das Ammoniumsalz (IV), das Strychninsalz (V) und das Kaliumsalz (VI) rein und kristallin hergestellt.

Es konnten auch Salze mit Zink und mit Silber gewonnen werden, jedoch nicht von eindeutiger Zusammensetzung.

Von der N-Phthalyl-D,L-homocysteinsäure VII



ist die Herstellung primärer kristalliner Salze des Pyridins (VIII) und des Kaliums (IX) gelungen. Aus diesem Salz läßt sich das Dichlorid der N-Phthalyl-D,L-homocysteinsäure darstellen.

1-Hydantoinyl-äthan-2-sulfonsäure I

33,6 g der Natriumbisulfidverbindung des Propionaldehyd-3-sulfonsauren Natriums (hergestellt durch Addition von 2 NaHSO_3 an Acrolein³⁾) (0,1 Mol), 10 g frisch gepulvertes NaCN (etwa 0,2 Mol) und 40 g Ammoniumcarbonat (Handelsprodukt) (etwa 0,4 g, ber. als $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$) werden in einem Gemisch von 135 cm^3 gew. Alkohol und 135 cm^3 Wasser im offenen Gefäß unter Rühren 5 Stunden auf 50–55°, dann noch 1 Stunde auf 80–90° erhitzt. Die filtrierte hellgelbe Lösung wird aus einer Porzellanschale auf dem Wasserbad auf etwa die Hälfte eingedampft und unbekümmert um eine etwaige Kristallisation (Na_2SO_3) nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 2 n HCl angesäuert (Kongopapier). Es entweichen HCN und SO_2 . Die heiße Lösung wird mit Kohle geklärt und dann im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit HCl (D = 1,19) aufgenommen, vom ungelösten NaCl abgesaugt und das Filtrat erneut im Vakuum völlig zur Trockne verdampft. Die zurückbleibende sirupöse rohe Hydantoin-sulfonsäure ist zur Verarbeitung genügend rein.

D,L-Homocysteinsäure (roh)

Die sirupöse Hydantoin-sulfonsäure wird zunächst 6 Stunden in einer Lösung von 8,8 g NaOH in 75 cm^3 Wasser rückgekocht und nach Zugabe von weiteren 4,4 g NaOH weiter rückgekocht, bis (nach etwa 18 Stunden) kein NH_3 mehr aus dem Kühler entweicht. Die erkaltete Lösung wird langsam mit 2 n HCl angesäuert (Kongopapier), mit Kohle

entfärbt und im Vakuum zur Trockne verdampft. Zur möglichst vollständigen Entfernung von Na^+ wird der trockne Rückstand mit HCl ($d = 1,19$) aufgenommen und die Lösung nach Filtrieren erneut im Vakuum zur Trockne verdampft, bis fast keine HCl mehr nachweisbar ist und im Exsikkator über KOH aufbewahrt. Ausbeute 20 g an roher, harzigspröder hellgelber D,L-Homocysteinsäure.

Basisches Kupfersalz der D,L-Homocysteinsäure. II

2 g der rohen Homocysteinsäure in 80 cm³ Wasser werden, nach Entfärben der Lösung mit Kohle, mit frisch (aus Kupfersulfat und Natronlauge) gefälltem und sorgfältig ausgewaschenem feuchtem Kupferhydroxyd im Überschuß $\frac{1}{2}$ Stunde rückgekocht. Nach Absaugen (heiß) des Ungelösten und Auskochen des Rückstandes mit Wasser bis zum farbloswerden des Filtrats werden die vereinigten Filtrate stark eingedampft. Es scheidet sich das basische komplexe Kupfersalz der D,L-Homocysteinsäure in blauen, kristallinen, harten Krusten aus. Zur Reinigung wird es mit eiskaltem Wasser bis zum Verschwinden von Sulfat- und Chlorionen im Filtrat, dann mit Alkohol und mit Äther gewaschen. Aus der ersten wäßrigen Mutterlauge läßt sich durch Eindampfen und Waschen ein zweiter Anteil gewinnen. Ausbeute 1,8 g d. i. etwa 70% d. Th.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_6\text{NSCu}$ (262,5) ber.: C 18,28; H 3,43; N 5,33; S 12,19; Cu 24,20;
gef.: C 18,05; H 3,63; N 5,16; S 12,09; Cu 23,61.

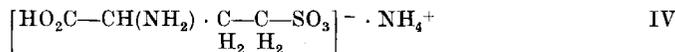
D,L-Homocysteinsäure.²⁾ III

Eine Suspension von 1,5 g Kupfersalz in 30 cm³ kaltem Wasser wird nach Ansäuern mit 2 n HCl mit H_2S zerlegt. Nach Entfernen des überschüssigen H_2S (Durchleiten im Vakuum von Luft) hinterläßt die Lösung nach dem Eindampfen im Vakuum zur Trockne die kristalline D,L-Homocysteinsäure. Zur Reinigung wird sie in sehr wenig Wasser gelöst und mit gew. Alkohol langsam unter Reiben wieder ausgefällt. Die im Kühlschrank auskristallisierte mit Alkohol und dann mit Äther gewaschene Säure zersetzt sich im Röhrchen bei etwa 245° unter Verfärbung. Ausbeute 0,9 g, d. i. 86% d. Th.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_5\text{NS}$ (183,2) ber.: C 26,23; H 4,92; N 7,65; S 17,49;
gef.: C 26,20; H 5,11; N 7,84; S 17,59.

Salze der D,L-Homocysteinsäure

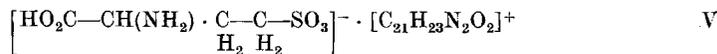
Ammoniumsalz



Eine Lösung von D,L-Homocysteinsäure in überschüssigem wäßrigem NH_3 hinterläßt beim Eindampfen im Vakuum zur Trockne das amorphe Ammoniumsalz, das durch langsames Umfällen aus 1,5 Teilen Wasser mit Methanol kristallin erhalten und auf die gleiche Weise gereinigt wird. Farblose Nadeln, die bei 149–153° schmelzen und sich oberhalb 220° zersetzen.

$\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (200,22) ber.: C 24,00; H 6,04; N 14,00; S 16,02;
gef.: C 23,43; H 6,20; N 13,41; S 15,62.

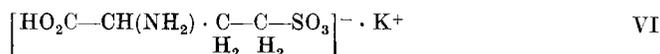
Strychninsalz



Molare Mengen von D,L-Homocysteinsäure und Strychnin werden in etwa 4 Teilen Wasser $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es wird von einem geringen ungelösten Anteil heiß abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Abkühlen das Salz in feinen Nadeln aus. Durch Umkristallisieren aus 50 Vol.-Teilen wäßrigem 80proz. Alkohol wird es gereinigt.

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ (517,6) ber.: N 8,12; S 6,20;
gef.: N 7,83; S 6,00.

Kaliumsalz



Aus der wäßrigen Lösung der Homocysteinsäure in der berechneten Menge n KOH fällt bei langsamem Zusatz von Methanol das Salz kristallin aus. Farblose Nadeln, die bei 256–257° schmelzen und sich dann zersetzen. Ausbeute über 90% d. Th.

$\text{C}_4\text{H}_8\text{KNO}_5\text{S}$ (221,3) ber.: K 17,67; N 6,33;
gef.: K 16,36; N 6,12.

N-Phthalyl-D,L-homocysteinsäure. VII

Pyridiniumsalz

18,3 g D,L-Homocysteinsäure (0,1 Mol) und 14,8 g Phthalsäureanhydrid (0,1 Mol) werden in 50 cm³ absolutem Pyridin 2 Stunden rückgekocht und die fast klare Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der sirupöse Rückstand wird mit 50 cm³ Essigsäureanhydrid etwa 5 Minuten rückgekocht und die fast klare Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft. Der gelbe sirupöse Rückstand wird noch heiß mit der gerade zur Lösung nötigen Menge heißem absolutem Alkohol gelöst. Beim Kochen — am besten nach Animpfen — kristallisiert das Pyridinsalz aus. Durch Abkühlen zuletzt auf etwa 0° wird die Kristallisation vervollständigt. Durch mehrfaches Verreiben und Waschen mit kaltem absolutem Alkohol erhält man fast farblose Kristalle. Ausbeute 31 g, d. i. 79% d. Th. Die vollständige Reinigung gelingt durch Umkristallisieren aus absolutem Alkohol. Schmp. 175° (unscharf). Das Salz ist sehr leicht löslich in Wasser.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (392,4) ber.: C 52,04; H 4,08; N 7,14; S 8,16;
gef.: C 51,93; H 4,28; N 7,02; S 8,04.

Kaliumsalz

Ein inniges Gemisch von 11,1 g (0,05 Mol) D,L-Homocysteinsäurem Kalium (VI) und 8,1 g Phthalsäureanhydrid (0,055 Mol) wird langsam auf 180–185° erhitzt und etwa 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Die wieder erkaltete Masse wird in 50 cm³ Wasser heiß aufgenommen, die Lösung filtriert und auf etwa 90 cm³ mit Wasser aufgefüllt. Durch Zusatz von Aceton (oder Alkohol) bis zur eben bleibenden Trübung und Reiben oder Impfen erhält man das Kaliumsalz, dessen Abscheidung durch langsamen weiteren Zusatz des Fällungsmittels und durch Abkühlen vervollständigt wird. Ausbeute 13,75 g, d. i. 78%

d. Th. Zur vollständigen Reinigung wird das Salz in 5 Vol.-Teilen Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle heiß entfärbt und durch langsamem Zusatz von Aceton wieder ausgefällt. Zersetzungspunkt oberhalb 260°.

$C_{12}H_{10}KNO_7S$ (351,4) ber.: C 41,01; H 2,85; K 11,14; N 3,99; S 9,11;
gef.: C 39,43; H 2,92; K 11,51; N 4,04; S 9,23.

Durch Umsatz des Kaliumsalzes mit PCl_5 läßt sich ein Dichlorid der N-Phthalyl-D,L-homocysteinsäure gewinnen. Die genaue Darstellung wird später beschrieben werden. Weiße Nadeln vom Schmp. 108,5–109°.

$C_{12}H_9Cl_2NO_5S$ (350,2) ber.: N 4,00; S 9,14;
gef.: N 4,01; S 9,39.

Bonn, Chemisches Institut der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 18. November 1963.