

3.) Ammonsulfatsalpeter:

Sowohl die Titration mit $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ als auch überraschenderweise mit BaCl_2 ergaben nach beiden Methoden richtige Werte. Die Annahme, daß die Anwesenheit von Nitrat-Ionen erforderlich sei, wenn $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ mit BaCl_2 titriert werden soll, bestätigte sich im nächsten Versuch.

4.) Ammonsulfat in Gegenwart von NH_4NO_3 mit BaCl_2 titriert.

Zum $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ wurden steigende Mengen NH_4NO_3 gesetzt. Bei 10 Gew. % erhält man bereits richtige Werte. Die Einwage betrug 659,5 mg $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Zusatz an NH_4NO_3 :	0,0	2,5	5,0	10,0	20,0	30,0 %
$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ gefunden:	645	651	655	660	661	660 mg

Statt das NH_4NO_3 zur Probelösung zu geben, kann man es auch der Meßlösung zusetzen. Besonders bei niedrigen Ammonsulfat-Konzentrationen, wenn man sowieso mit Leitsalzen arbeiten muß, ist die letztere Methode angebracht. Bei Mikrosulfatbestimmungen nach der Trübungs-Methode treten ähnliche Effekte auf¹³⁾.

5.) Kaliumsulfat mit $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ und BaCl_2 titriert.

Die Reaktionsgerade verläuft entgegen der Berechnung mit etwas Gefälle. Gleicht man diese Abweichung empirisch durch Zusatz eines Leitsalzes oder Wahl der Konzentrationen der

Meß- und Probelösung aus, dann ergeben beide Methoden im untersuchten Bereich von 0,004–0,02 n K_2SO_4 stöchiometrisch richtige Werte.

6.) Magnesiumsulfat:

Sowohl mit $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$ als besonders mit BaCl_2 titriert ergibt MgSO_4 stark gekrümmte „Reaktionsgeraden“. Die Meßpunkte stellen sich nur sehr langsam ein. Setzt man der Probelösung mindestens äquimolare Mengen NH_4NO_3 zu, dann kann nach der Überpunktmethode gearbeitet werden und die Werte sind stöchiometrisch richtig.

7.) Aluminium- und Eisensulfat:

Weder ein Zusatz von NH_4NO_3 noch ein Ansäuern der Lösung mit HNO_3 führte zu befriedigenden Resultaten.

Um die Anwendungsmöglichkeiten auch bei anderen Ionen zu untersuchen, wurden KCl - und KBr -Lösungen mit AgNO_3 und Zinksulfat mit NaOH titriert. Die Rechnung stimmte genauestens mit dem Kurvenverlauf überein; die Analysenergebnisse waren sehr gut. Man darf sagen, daß die Sulfat-Bestimmungen daran gemessen ein hartes Prüfverfahren für die „Überpunktmethode“ dargestellt haben.

¹³⁾ R. Wickbold, diese Ztschr. 65, 159 [1953].

Eingeg. am 4. Januar 1954 [A 544]

Zuschriften

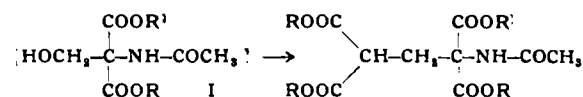
Synthese von Glutaminsäure durch Kondensation von Malonester, Formaldehyd und Acetaminomalonester*)

Von Doz. Dr. H. HELLMANN und Dipl.-Chem. F. LINGENS
Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

Es wurde eine Glutaminsäure-Synthese beschrieben¹⁾, welche in einer Kondensation von Malonester und Piperidinomethylformamino-malonester besteht.

Sie läuft auf eine C-Alkylierung des Formamino-malonesters durch eine tert. Mannich-Base des Malonesters bzw. auf eine Michael-Addition des Formamino-malonesters an Methyl-malonester hinaus^{2, 3)}. Die Michael-Addition von Acylaminomalonestern an Methyl-malonester ist unter der katalytischen Wirkung von NaOH (nicht von Piperidin) möglich. In früheren Synthesen wurde Acylamino-malonester bzw. -cyanessigester bereits an Acrylsäureester⁴⁾, Acrylnitril⁵⁾ und Acrolein⁶⁾ nach Michael addiert.

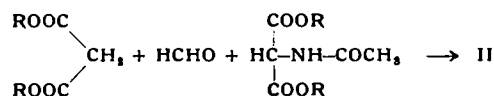
Ebenso wie die Mannich-Basen der Acylamino-malonester lassen sich auch deren Formaldehyd-Addukte zur Glutaminsäure-Synthese verwenden. Wenn Oxymethylen-acetaminomalonester (I) unter gleichen Bedingungen wie die Esterbasen mit Malonester umgesetzt wird, so entsteht ebenfalls Methyl-malonester-acetaminomalonester. Die Verwendung von Oxymethylen-acetaminomalonester zur Glutaminsäure-Synthese bietet jedoch keine Vorteile gegenüber derjenigen der Esterbasen, da diese leichter und mit besserer Ausbeute rein darstellbar sind.



Der Mechanismus der Glutaminsäure-Synthese aus Oxymethylen-acetaminomalonester dürfte dem für die Esterbasen^{2, 3)} entsprechen, denn aus Oxymethylen-acetaminomalonester kann ebenso wenig wie aus Piperidinomethyl-formaminomalonester ein re-

sonanzstabilisiertes Carbenium-Ion mit Fähigkeit zur C-Alkylierung intermediär entstehen. Diese Behauptung wird gestützt durch die Tatsache, daß Oxymethylen-acetaminomalonester sich nicht mit Acetaminomalonester zu Methyl-bis-acetaminomalonester umsetzt. Sie gibt die Erklärung für die gute Ausbeute bei der Serin-Synthese von King⁷⁾, in welcher Formaldehyd unter der katalytischen Wirkung von NaOH an Acetaminomalonester addiert und der entstehende Oxymethylen-acetaminomalonester zu Serin hydrolysiert und decarboxyliert wird. Die Vermutung, daß auch zwischen Oxymethylen-acetaminomalonester und Malonester in erster Stufe ein Austausch der Oxymethylen-Gruppe eintritt, wird gestützt durch den Befund, daß Umsetzung von Oxymethylen-acetaminomalonester mit Dimedon, dem bekannten Reagenz für den Formaldehyd-Nachweis, unter gleichen Bedingungen zur Bildung von Methyl-bis-dimedon führt.

Da Formaldehyd aus dem Gemisch von Malonester und Acetaminomalonester vorzugsweise mit dem unsubstituierten Malonester reagiert, und da der aus Formaldehyd und Malonester darstellbare Methyl-malonester Acetaminomalonester nach Michael addiert, sollte ein Gemisch von Malonester, Formaldehyd und Acetaminomalonester unter Bildung von Methyl-malonester-acetaminomalonester (II) reagieren. Versuche haben dies bestätigt. Die besten Ausbeuten (ca. 80 %) werden erzielt, wenn man Paraformaldehyd und Malonester mit



50proz. Überschuß gegenüber Acetaminomalonester verwendet und das Gemisch 5 h in Gegenwart katalytischer Mengen NaOH in Xylol bei 100 °C gehalten wird. Im Gegensatz zu unserer früher beschriebenen Glutaminsäure-Synthese aus Piperidinomethyl-formaminomalonester haben wir hier das Kondensationsprodukt (II) isoliert. Methyl-malonester-acetaminomalonester ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}$, ber. C 52,30, H 7,10, N 3,51, gef. C 52,16, H 7,08, N 3,54) kristallisiert aus wäßrigem Methanol in farblosen Nadeln, welche bei 58 °C schmelzen. Er ist identisch mit dem kristallisierten Kondensationsprodukt aus Malonester und Piperidinomethyl-acetaminomalonester. Durch 8-stündiges Kochen mit konz. HCl läßt sich der Tetracarbonsäureester praktisch quantitativ zu Glutaminsäure verseifen und decarboxylieren; das Hydrolysat ist nahezu farblos. Die Gesamtausbeute an Glutaminsäure-hydrochlorid beträgt im 0,02 m Ansatz 75 % der Theorie, bezogen auf Acetaminomalonester.

Eingeg. am 19. Februar 1954 [Z 101]

⁷⁾ A. J. King, J. Amer. Chem. Soc. 69, 2738 [1947].

*) 8. Mitteilung von „Synthesen mit tert. Mannich-Basen“; vgl. 4., 6. u. 7. Mitteilung unter^{1, 2 u. 3)}.

¹⁾ H. Hellmann u. E. Brendle, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 287, 235 [1951].

²⁾ H. Hellmann, G. Hallmann u. F. Lingens, Chem. Ber. 86, 1346 [1953].

³⁾ H. Hellmann, diese Ztschr. 65, 473 [1953].

⁴⁾ C. S. Marvel u. M. P. Stoddard, J. org. Chem. 3, 198 [1938]; H. R. Snyder, J. F. Shekleton u. C. D. Levis, J. Amer. Chem. Soc. 67, 310 [1945].

⁵⁾ N. F. Albertson u. S. Archer, J. Amer. Chem. Soc. 67, 2043 [1945].

⁶⁾ D. T. Warner u. O. A. Moe, ebenda 70, 1151 [1948].