

2. Es wird gezeigt, dass die elektrometrische Titration von Zink-ion mit 10^{-3} -m. $K_4[Fe(CN)_6]$ bei Verwendung reiner Zinksulfatlösungen noch mit $5 \gamma Zn/cm^3$ ausgeführt werden kann. Der Einfluss von K^+ , NH_4^+ und H_2SO_4 auf die Lage des Endpunktes wird untersucht. Nach vorausgegangener Fällung von begleitendem Cadmium aus 200 cm^3 Lösung durch Schwefelwasserstoff liessen sich noch Zinkmengen bis herab zu $50 \gamma/cm^3$ mit 10^{-3} -m. $K_4Fe(CN)_6$ bei einem Endvolumen von 2 cm^3 titrieren.

3. Es wird die polarographische Bestimmung von Zinkspuren beschrieben unter Verwendung von 1-n. bis 0,5-n. NH_3 , NH_4Cl als Grundelektrolyt. Mit reinen Zinksulfatlösungen konnten bis zu $0,1 \gamma Zn/cm^3$ bestimmt werden. Nach vorausgegangener Fällung mit Schwefelwasserstoff liessen sich $0,3 \gamma Zn/cm^3$ neben dem in der Lösung verbliebenen Cadmium, entsprechend dem Sättigungswert des Cadmiumsulfids, bestimmen.

4. Die Übereinstimmung der Zinkwerte bei der Analyse von Cadmiumzinklegierungen mit 1,7—3,4% Zn nach den drei beschriebenen Methoden wird gezeigt.

Der *Robert Gnehm-Stiftung an der ETH*. möchten wir für die Gewährung der Mittel zum Bau unseres Polarographen unsern Dank aussprechen.

Herrn dipl. ing. chem. *H. Neukomm* danken wir für die Mithilfe bei der Ausführung der polarographischen Bestimmungen.

Laboratorium für anorganische Chemie,
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

93. Zur Synthese von β -Oxy-valin.

Vereinfachte Darstellung der α -Brom- β -methoxy- isovaleriansäure

von K. Rüfenacht.

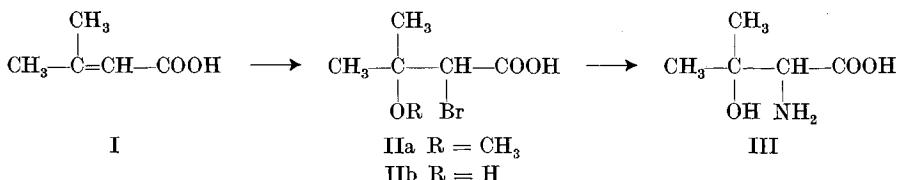
(20. II. 52.)

Die Synthese von β -Oxy-aminosäuren geht oft zweckmässig von α, β -ungesättigten Carbonsäuren oder deren Estern aus und führt durch Anlagerung von Hypohalogenit ($HOCl$, $HOBr$) oder Alkylhypohalogenit (meist CH_3OBr) an die Doppelbindung zunächst zu Körpern vom Typus $>C(OR)—CH(X)—COOR'$ (R und $R' = H$ oder Alkyl, $X = \text{Halogen}$). Diese Reaktion erfolgt bisweilen auf direktem

Weg, häufig aber verläuft sie in mehreren Stufen über Quecksilber-acetat- und -bromid-Anlagerungsverbindungen.

So wurden dargestellt: durch direkte Hypohalogenit-Anlagerung Oxy-asparaginsäure¹⁾ und Allothreonin²⁾; durch direkte Methylhypobromit-Anlagerung Allothreonin³⁾ und α -Brom- β -methoxy- β -phenylpropionsäure⁴⁾; über die Quecksilberverbindungen β -Oxy-valin⁵⁾, β -Oxy-leucin⁷⁾, β -Oxy-norleucin⁷⁾, Threonin⁸⁾, Serin⁹⁾, α -Amino- β -oxy-capronsäure¹⁰⁾ und α -Brom- β -methoxy- β -phenyl-propionsäure⁵⁾¹¹⁾.

Die Synthese von β -Oxy-valin (III) durch direkte Anlagerung von HOBr an β , β -Dimethyl-acrylsäure (I) und nachfolgende Aminierung scheitert, da die α -Brom- β -oxy-isovaleriansäure (IIb) bei der Behandlung mit Ammoniak kein einheitliches Produkt liefert⁶⁾¹¹⁾. Die Aminierung der α -Brom- β -methoxy-isovaleriansäure (IIa) dagegen verläuft normal, so dass eine nachfolgende Spaltung der Methoxylgruppe zu β -Oxy-valin führt⁵⁾⁶⁾.



Nun ist es gelungen, die α -Brom- β -methoxy-isovaleriansäure (IIa) durch Anlagerung von CH_3OBr an β , β -Dimethyl-acrylsäure (I) (Einblasen von Bromdampf in die methanolische Lösung⁴⁾) direkt zu gewinnen und damit das mehrstufige, über die Quecksilberverbindungen verlaufende Verfahren¹²⁾ zu ersetzen. Zur Beschleunigung der Reaktion genügte statt eines Zusatzes von Silbernitrat, wie er bei der analogen Reaktion der Crotonsäure verwendet wird³⁾, ein solcher von Magnesiumoxyd; das entstehende MgBr_2 ist in Methanol löslich.

Ein Zusatz von Wasser, der die analoge Anlagerung an Zimtsäure begünstigt⁴⁾, führte hier zu einem durch Brom-oxy-säure verunreinigten Produkt.

- 1) H. D. Dakin, J. Biol. Chem. **48**, 273 (1921).
- 2) H. E. Carter & C. L. Zirkle, J. Biol. Chem. **178**, 709 (1949).
- 3) H. D. West, G. S. Krummel & H. E. Carter, J. Biol. Chem. **122**, 605 (1937/38).
- 4) J. B. Conant & E. L. Jackson, Am. Soc. **46**, 1727 (1924).
- 5) W. Schrauth & H. Geller, B. **55**, 2783 (1922).
- 6) E. Abderhalden & K. Heyns, B. **67**, 530 (1934).
- 7) E. Abderhalden, Z. physiol. Ch. **251**, 164 (1938).
- 8) H. D. West & H. E. Carter, J. Biol. Chem. **119**, 109 (1937); H. E. Carter & H. D. West, Organic Syntheses **20**, 101 (1940).
- 9) L. R. Schultz & H. E. Carter, J. Biol. Chem. **116**, 793 (1936); H. E. Carter & H. D. West, Organic Syntheses **20**, 81 (1940).
- 10) R. T. Adams & C. Niemann, Am. Soc. **73**, 4260 (1951).
- 11) E. J. VanLoon & H. E. Carter, Am. Soc. **59**, 2555 (1937).
- 12) W. Schrauth & H. Geller, loc. cit. — E. Abderhalden & K. Heyns, loc. cit.

Experimenteller Teil.

Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

α -Brom- β -methoxy-isovaleriansäure: In einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Gas-Einleitungs- und -Ableitungsrohr, wurden 5,0 g (50 mMol) β , β -Dimethyl-acrylsäure¹⁾ in 100 cm³ Methanol gelöst und mit 1,6 g (40 mMol) feingepulvertem Magnesiumoxyd versetzt. Ein schwacher, mit konz. Schwefelsäure getrockneter Luftstrom (Wasserstrahlpumpe) führte 8,0 g (50 mMol) Brom dampfförmig aus einer vorgesetzten Waschflasche in das kräftig gerührte, auf 10° gekühlte Reaktionsgemisch. Die Bromaufnahme erfolgte anfangs rasch, so dass höchstens eine ganz schwache Gelbfärbung auftrat; später musste eine intensivere Färbung durch Drosselung der Bromzufuhr verhindert werden. Nach 4½ Std. war alles Brom zugegeben. Bei weiterem Röhren (15 Min.) entfärbte sich das Gemisch. Nach Zugabe von 25 cm³ 2-n. HCl zur Auflösung von überschüssigem MgO wurde das Methanol im Vakuum bei 40—50° abdestilliert und der wässrige Rückstand, aus dem sich ein Öl abgeschieden hatte, dreimal mit je 30 cm³ Äther ausgezogen. Den Äther schüttelte man hierauf erschöpfend mit 10-proz. KHCO₃-Lsg. aus (60/10/10 cm³). Der Hydrogencarbonat-Auszug wurde mit 12 cm³ konz. HCl angesäuert und ungeachtet des sich ausscheidenden Öles im Vakuum bei 50° bis zur beginnenden Kristallisation des Neutralosalzes (auf ca. 40 cm³) eingeengt. Nun wurde dreimal mit je 30 cm³ Äther ausgeschüttelt, der Äther zweimal mit je 5 cm³ gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und abdestilliert. Der farblose, ölige Rückstand, 7,9 g (75% d. Th.), erstarnte nach Animpfen zu einer weissen Kristallmasse. Smp. 73—78°, mit Sintern ab 69°.

Eine Probe wurde mit Petroläther verrieben; dadurch stieg der Smp. auf 76—78°; Misch-Smp. mit der über die Quecksilberverbindungen dargestellten Säure²⁾ vom gleichen Smp. ohne Depression.

β -Oxy-valin: Die aus der rohen Brom-methoxysäure durch Aminierung und Methoxylspaltung²⁾ dargestellte Oxy-aminoäure war hinsichtlich Kristallform, Zersetzungspunkt (218—220°) und Verhalten im Papierchromatogramm mit β -Oxy-valin³⁾ identisch. R_F-Wert 0,28, aufsteigend auf *Whatman*-Papier Nr. 1 in Collidin/Wasser chromatographiert.

Zusammenfassung.

α -Brom- β -methoxy-isovaleriansäure, welche der Darstellung von β -Oxy-valin³⁾ dient, kann durch direkte Anlagerung von CH₃OB_r an β , β -Dimethyl-acrylsäure gewonnen werden.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹⁾ Destilliertes Produkt; Smp. 66—68°. Darstellung: Organic Syntheses **23**, 27 (1943); *O. Süs*, A. **571**, 201 (1951). — Der *J. R. Geigy AG*. in Basel danke ich für die freundliche Überlassung eines Quantumus dieser Substanz.

²⁾ *W. Schrauth & H. Geller*, loc. cit. — *E. Abderhalden & K. Heyns*, loc. cit.

³⁾ *A. Stoll & Th. Petrzilka* ersetzen in ihrer neuesten Arbeit (*Helv.* **35**, 589 (1952)) die Bezeichnung β -Oxy-valin durch den Ausdruck Dimethyl-serin.