

sich die Base, z. Tl. kristallisiert, abscheidet. Man läßt im verschlossenen Erlenmeyer-Kolben unter Stickstoff weitere 3 Stdn. stehen, saugt unter Stickstoff ab und wäscht mit wenig Wasser und Methanol aus. Die farblose Base wird i. Vak.-Exsiccator über Kaliumhydroxyd getrocknet; sie ist dann nicht mehr so oxydationsempfindlich wie im feuchten Zustand. Durch Umkristallisieren aus wenig Methanol unter Eiskühlung in Stickstoffatmosphäre erhält man die Base in reiner Form. Sie muß unter Stickstoff aufbewahrt werden. Ausb. 0.98 g (90% d. Th.); Schmp. 178.5° (korr.).

$C_{22}H_{32}N_4$ (352.5) Ber. C 74.95 H 9.15 N 15.90 Gef. C 74.89 H 9.01 N 16.15

Mol.-Gew.-Bestimmung nach Rast in Borneol: Gef. 374.

Tetraacetyl-Verbindung von VIII: 0.7 g der Base VIII werden mit einem Gemisch aus 15 ccm Eisessig und 15 ccm Acetanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man gibt dann 20 ccm Wasser hinzu und erhitzt $\frac{1}{4}$ Stde. unter Rückfluß. Nach dem Einengen der Lösung auf wenige ccm kristallisiert die Tetraacetyl-Verbindung aus. Sie kann aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 0.9 g (86.5% d. Th.); Schmp. 331° (korr.)

$C_{30}H_{40}O_4N_4$ (520.7) Ber. N 10.76 Gef. N 10.87

90. Leonhard Birkofer und Ingeborg Storch: β -Aminosäuren, IV. Mitteil.*): β -Methionin und β -Äthionin

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie]

(Eingegangen am 20. Februar 1954)

β -Methionin wurde aus β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure-ester und Stickstoffwasserstoffsäure dargestellt. In diesem Zusammenhang wurde die Spaltung des α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäureesters zu β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure näher studiert, die in saurem Medium Methylmercaptan unter Bildung von β -Methylen-lävulinsäure abspaltet. Weiterhin konnten β -Methionin und β -Äthionin durch Anlagerung von Ammoniak an γ -Methylmercapto- bzw. γ -Äthylmercapto-crotonsäure erhalten werden.

Schwefelhaltige β -Aminosäuren wurden bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben. Die Einwirkung von Stickstoffwasserstoffsäure auf in β -Stellung substituierte γ -Ketoester, die einen bequemen Weg zur Gewinnung von β -Aminosäuren bietet¹⁾, führte auch hier zum Ziel. Es gelang uns, das dem biologisch wichtigen Methionin entsprechende „ β -Methionin“ (VI) darzustellen.

Als Ausgangssubstanz diente der β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure-äthylester (I). Um diesen zu erhalten wurde zunächst α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure-diäthylester (II) durch Umsetzung von Chlor-methyl-methylsulfid mit Natrium- α -acetyl-bernsteinsäure-diäthylester dargestellt (70% Ausbeute).

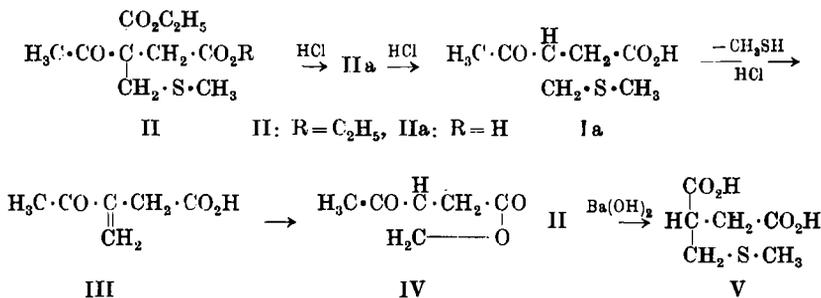
Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von II bildet orangefarbene Plättchen vom Schmp. 92–93°. Die Natriumverbindung des α -Acetyl-bernsteinsäure-diäthylesters läßt sich in trockenem Toluol sehr leicht aus Natriumhydrid und α -Acetyl-bernsteinsäure-diäthylester

*) III. Mitteil.: L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 86, 749 [1953].

¹⁾ L. Birkofer u. I. Storch, Angew. Chem. 64, 623 [1952]; Chem. Ber. 86, 749 [1953].

gewinnen; sie ist in Toluol löslich. Die meist sofort einsetzende Reaktion macht sich durch lebhaftere Wasserstoffentwicklung bemerkbar²⁾.

Größere Schwierigkeiten bot die Überführung des α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäureesters (II) in die β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure (Ia). Kocht man zur Verseifung und Decarboxylierung etwa 3 bis 4 Stdn. mit 18-proz. Salzsäure, so erhält man hauptsächlich α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure-monoäthylester (IIa), dessen 2,4-Dinitro-phenylhydrazon bei 169–170° schmilzt. Die am tertiären Kohlenstoffatom sitzende Carbäthoxy-Gruppe wird offenbar schwierig verseift. Nach etwa 10 Stdn. war jedoch die Verseifung praktisch vollständig. Da hierbei Methylmercaptan auftrat, lag die Vermutung nahe, daß die entstandene β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure (Ia) im sauren Medium in der gleichen Art gespalten wird, wie dies von H. Böhme und H.-G. Greve³⁾ sowie von H. Böhme und E. Mundlos⁴⁾ bei [Methyl-mercaptomethyl]-malonester und α -[Methyl-mercaptomethyl]-acetessigester i. Ggw. von Alkali beobachtet wurde. Diese beiden Verbindungen erleiden eine Spaltung zu Mercaptan und Methylenmalonester (Paramethylenmalonester) bzw. polymerem Methylenacetessigester. Es gelang uns in der Tat aus dem Verseifungsprodukt neben der gewünschten β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure (Ia) 17% einer Mischung von β -Methylenlävulinsäure(III) und β -Acetyl- γ -butyrolacton (IV) zu isolieren, die als 2,4-Dinitro-phenylhydrazone identifiziert wurden. Nach B. R. Baker, R. E. Schaub und J. H. Williams⁵⁾ geht β -Methylenlävulinsäure(III) durch Ringschluß z. Tl. in β -Acetyl- γ -butyrolacton(IV) über.



Beim Versuch, den α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäureester(II) mit Barytwasser in der Kälte zu verseifen, entstand in 68-proz. Ausbeute α -[Methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure(V). Offenbar wird durch den Substituenten in α -Stellung die Art der Spaltung von II beeinflusst, denn der unsubstituierte α -Acetyl-bernsteinsäure-diäthylester⁶⁾ liefert nur beim Kochen mit starker alkoholischer Kalilauge Bernsteinsäure, während mit Barytwasser selbst beim Kochen in der Hauptsache Lävulinsäure entsteht und nur sehr wenig Bernsteinsäure.

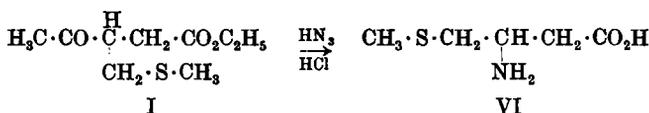
²⁾ J. Shapira, R. Shapira u. K. Dittmer, J. Amer. chem. Soc. 75, 3655 [1953], stellten Natrium-acylamino-malonester mittels Natriumhydrids her.

³⁾ Chem. Ber. 85, 409 [1952]. ⁴⁾ Chem. Ber. 86, 1414 [1953].

⁵⁾ J. org. Chemistry 17, 126 [1952].

⁶⁾ M. Conrad, Liebigs Ann. Chem. 188, 220, 222 [1877].

Die rohe β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure(Ia) wurde sofort in den Äthylester(I) übergeführt, der analysenrein in 42-proz. Ausbeute, berechnet auf II, gewonnen werden konnte. Sein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon bildet orange-gelbe Prismen (Schmp. 62–63°). Die Einwirkung von 1 Mol. Stickstoffwasserstoffsäure auf I ergab bei 0° mit Chlorwasserstoff als Katalysator die gewünschte β -Amino- γ -methylmercapto-buttersäure(VI), das *d.l.*- β -Methionin vom Schmp. 197–198° in 51-proz. Ausbeute.

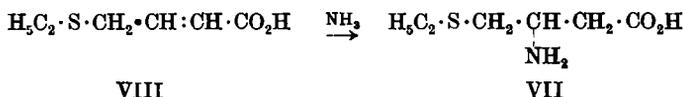


Als Derivate wurden das *N*-3,5-Dinitrobenzoyl- β -methionin (Schmp. 200°) und das Pikrolonat (Schmp. 192°) dargestellt.

R. Riemschneider und A. Kluge⁷⁾, die die von K. F. Schmidt⁸⁾ aufgefundene Darstellung von α -Aminosäuren aus α -substituierten Acetessigestern und Stickstoffwasserstoffsäure erneut untersuchten, ließen zwecks vollkommener Umsetzung α -[Methyl-mercaptoäthyl]-acetessigestern mit 2,2 Moll. Stickstoffwasserstoffsäure reagieren. Sie erhielten dabei als Endprodukt nicht α -Methionin, sondern das α -Methioninsulfoxyd. Eine derartige Reaktion trat in unserem Falle nicht auf. β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäureester(I) ergab auch mit 2,4 Moll. Stickstoffwasserstoffsäure nur β -Methionin.

Durch Anlagern von Ammoniak an γ -Methylmercapto-crotonsäure⁹⁾ gelangten wir ebenfalls zu β -Methionin, das mit dem durch die „Schmidt-Synthese“ gewonnenen nach Analyse, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt identisch ist.

Die uns interessierende β -Amino- γ -äthylmercapto-buttersäure(VII), das *d.l.*- β -Äthionin“ vom Schmp. 198° erhielten wir durch Addition von Ammoniak an γ -Äthylmercapto-crotonsäure(VIII), die wir aus Äthylmercapto-acetaldehyd und Malonsäure darstellten.



β -Methionin und β -Äthionin sind in Wasser noch leichter löslich als die entsprechenden α -Aminosäuren. Im Gegensatz zu α -Methionin und α -Äthionin, die schwach süßlich schmecken, werden die β -Verbindungen von manchen Menschen als bitter und schwach anästhesierend empfunden. Während *d.l.*- β -Methionin und *d.l.*- β -Äthionin bei 198° schmelzen, liegen die Schmelzpunkte der jeweiligen *d.l.*- α -Säuren bei 281°¹⁰⁾ bzw. 265–280°¹¹⁾. Obwohl sonst β -Aminosäuren beim Erhitzen verhältnismäßig leicht Ammoniakabspaltung erleiden, können β -Methionin und β -Äthionin bei 140° (10⁻³ Torr) ebenso wie die α -Aminosäuren unzersetzt sublimiert werden.

⁷⁾ Mh. Chem. 84, 522 [1953].

⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 704 [1924].

⁹⁾ O. Dann, Diplomarbeit Heidelberg (1939) (unveröffentlicht); Herrn Prof. Dr. R. Kuhn danken wir vielmals für den Hinweis auf diese Arbeit.

¹⁰⁾ G. Barger u. F. P. Coyne, Biochem. J. 22, 1421 [1928].

¹¹⁾ R. Kuhn u. G. Quadbeck, Ber. dtsh. chem. Ges. 76, 529 [1943].

Mit einer wäßr. 1-proz. Ninhydrin-Lösung tritt bei den β -Aminosäuren keine Blaufärbung auf. Die Reaktion verläuft jedoch positiv, wenn man sie mit einer 0.2-proz. Lösung von Ninhydrin in 95 % primärem *n*-Butanol und 5-proz. 2 *n* Essigsäure¹²⁾ durchführt. Die Farbintensität ist etwa halb so stark wie bei den α -Säuren.

Zur papierchromatographischen Identifizierung dieser schwefelhaltigen Aminosäuren seien folgende R_F -Werte angegeben:

Lösungsmittelgemische	Methanol*) Wasser wäßr. NH ₃ (d:0.91) (90:8:2)	Phenol**) Wasser (80:20)	sek. Butanol*) Eisessig Wasser (40:10:10)
	R_F (aufsteigende Chromatogramme)		
α -Methionin	0.57	0.76	0.42
β -Methionin	0.57	0.86	0.45
α -Äthionin	0.62	0.82	0.52
β -Äthionin	0.63	0.86	0.55

*) Schleicher & Schüll-Papier 2043 b

***) Whatman-Papier Nr. 1

Zur Entwicklung wurde der Papierstreifen nach dem Trocknen in eine Lösung von 0.25 g Ninhydrin in 100 ccm wasserfreiem Aceton¹³⁾ getaucht. Nach dem Verdampfen des Acetons werden die Flecke der α -Säuren bereits schwach erkennbar, während zur Sichtbarmachung der Flecken der β -Säuren etwa 10 Min. auf 90° im Trockenschrank erhitzt werden muß.

I. St. dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Stipendiums ergebenst.

Beschreibung der Versuche

α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure-diäthylester (II): Zu 2.8 g (0.115 Mol) Natriumhydrid, die in 65 ccm trockenem Toluol suspendiert waren, ließ man 25 g (0.115 Mol) Acetylbernsteinsäure-diäthylester unter Rühren bei Zimmertemperatur langsam zutropfen. Die sofort stark einsetzende Wasserstoffentwicklung war nach etwa 30 Min. beendet. Zu dem so erhaltenen klaren Sirup gab man unter Rühren 11.6 g (0.12 Mol) Chlormethyl-methylsulfid¹⁴⁾ tropfenweise zu und erhitze anschließend im Ölbad auf 125° bis zur neutralen Reaktion der viskosen Masse (etwa 6 Stdn.). Nach dem Abkühlen wurde zum Lösen des ausgeschiedenen Natriumchlorids mit 65 ccm Wasser versetzt, die wäßr. Schicht zweimal ausgeäthert, die vereinigten Toluol- und Äthersichten mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abdampfen des Lösungsmittels der Rückstand i. Vak. fraktioniert: 22.5 g (70% d. Th.) II vom Sdp.₃ 153°.

$C_{12}H_{20}O_3S$ (276.3) Ber. C 52.15 H 7.30 S 11.60 Gef. C 52.39 H 7.29 S 11.66

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von II: 200 mg von II wurden in 10 ccm Alkohol und 0.05 ccm konz. Salzsäure mit 145 mg 2.4-Dinitro-phenylhydrazin 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wurde i. Vak. eingeeengt, der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen und an Aluminiumoxyd (nach Brockmann) chromatographiert.

¹²⁾ F. Cramer, Papierchromatographie, S. 55, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1953.

¹³⁾ G. Toennis u. J. J. Kolb, Analytic. Chem. **23**, 823 [1951].

¹⁴⁾ Dargestellt aus Methylmercaptan, Paraformaldehyd und Salzsäure nach H. Böhme, H. Fischer u. R. Frank, Liebigs Ann. Chem. **563**, 54 [1949].

Während das unumgesetzte Dinitrophenylhydrazin an der Säule hängen blieb, ließ sich das Hydrazon herunterspülen. Nach dem Abdampfen des Chloroforms wurde 3mal aus Methanol umkristallisiert, gelbe rechteckige Plättchen vom Schmp. 92–93°.

$C_{18}H_{24}O_8N_4S$ (456.3) Ber. C 47.34 H 5.30 N 12.28 S 7.03
Gef. C 47.60 H 5.10 N 12.55 S 7.50

β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure-äthylester(I): 25.5 g II wurden mit 100 ccm 18-proz. Salzsäure etwa 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei völlige Lösung eintrat. Das entstandene Methylmercaptan wurde in 2*n* NaOH aufgefangen und nach der Methode von J. F. Reith¹⁵⁾ sowohl mit Isatin-Schwefelsäure als auch mit Palladiumchlorid nachgewiesen. Es wurde 5mal mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 12.5 g rohe β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure (Ia). Zur Veresterung wurden diese mit 40 ccm Äthanol, das in der Kälte mit Salzsäure gesättigt war, über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Alkohol wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand in eine gesättigte wäßr. Calciumchloridlösung gegossen und ausgeäthert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther i. Vak. abgedampft und der Rückstand fraktioniert destilliert. 8.0 g (42.5% d. Th., bezogen auf II) vom Sdp₃ 123°.

$C_9H_{16}O_3S$ (204.2) Ber. C 52.93 H 7.90 S 15.70 Gef. C 53.31 H 7.94 S 15.26

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von I: I wurde mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin umgesetzt; es wurde wie bei dem entsprechenden Derivat von II aufgearbeitet. Orangegelbe Prismen aus Methanol vom Schmp. 62–63°.

$C_{15}H_{20}O_6N_4S$ (384.4) Ber. N 14.57 Gef. N 14.53

β -Methylen-lävulinsäure(III) und β -Acetyl- γ -butyrolacton(IV): Die bei der Darstellung von I mit Chloroform ausgeschüttelte salzsaure Lösung wurde 14 Stdn. mit Äther extrahiert; nach Abdampfen des Äthers hinterblieben 2 g einer Flüssigkeit, die praktisch schwefelfrei war. Das Rohprodukt wurde mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin umgesetzt und das erhaltene Hydrazon mit 4.4-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung 30 Min. geschüttelt. Das nicht lösliche 2.4-Dinitro-phenylhydrazon des β -Acetyl- γ -butyrolactons wurde 2mal aus Äthylenglykol-monoäthyläther umkristallisiert. Orangefarbene Nadeln vom Schmp. 193° (Lit.⁵⁾ 191–192°.

$C_{12}H_{12}O_6N_4$ (308.3) Ber. C 46.76 H 3.92 N 18.18 Gef. C 46.67 H 4.07 N 18.20

Aus der Natriumhydrogencarbonat-Lösung fiel beim Ansäuern das 2.4-Dinitro-phenylhydrazon der β -Methylen-lävulinsäure aus. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol orangefelbe Nadeln vom Schmp. 210° (Lit.⁵⁾ 211°).

α -Acetyl- α -[methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure-monoäthylester (IIa): 13.8 g II wurden etwa 4 Stdn. mit 50 ccm 18-proz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht und anschließend die noch inhomogene Reaktionslösung mit Natriumhydrogencarbonat alkalisch gemacht und zur Entfernung von unverändertem II ausgeäthert. Nach Ansäuern der Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit Salzsäure wurde 5mal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Zur Abtrennung der in Wasser löslichen β -[Methyl-mercaptomethyl]-lävulinsäure (Ia) wurde der Rückstand 3mal mit wenig Wasser ausgeschüttelt, erneut in Chloroform aufgenommen und nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr fraktioniert. Der Ester IIa ist ein dickflüssiges Öl vom Sdp₁₀ 115–117°.

$C_{10}H_{16}O_5S$ (248.2) Ber. C 48.35 H 6.45 Gef. C 48.37 H 6.46

2.4-Dinitro-phenylhydrazon von IIa: 100 mg IIa in 5 ccm Alkohol wurden mit 0.05 ccm konz. Salzsäure versetzt und mit 80 mg 2.4-Dinitro-phenylhydrazin 5 Min. gekocht. Der Alkohol wurde i. Vak. abgedampft, das zurückbleibende orangefarbene Öl mit 5 ccm 4.4-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung 30 Min. geschüttelt, vom Ungelösten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und die alkalische Lösung mit Salzsäure angesäuert. Der gelbe Niederschlag (50 mg) lieferte, aus Methanol umkristallisiert, gelbe Tafeln vom Schmp. 169–170°.

$C_{16}H_{20}O_8N_4S$ (428.4) Ber. C 44.85 H 4.71 N 13.08 Gef. C 45.13 H 4.87 N 13.02

¹⁵⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas 53, 18 [1934].

α -[Methyl-mercaptomethyl]-bernsteinsäure(V): 3.2 g II wurden mit 70 ccm gesätt. Barytwasser bei Zimmertemperatur 8 Stdn. kräftig geschüttelt, wobei vollständige Lösung eintrat. Die alkalische Lösung wurde mit konz. Salzsäure kongosauer gemacht und anschließend 14 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 1.4 g von V (68% d.Th.), die nach dem Umkristallisieren aus Äther/Benzin (Sdp. 70–80°) (1:1) weiße, derbe Nadeln vom Schmp. 114–115° bildeten.

$C_6H_{10}O_4S$ (178.1) Ber. C 40.42 H 5.66 S 18.00 Äquiv.-Gew. 89
Gef. C 40.46 H 5.52 S 18.27 Äquiv.-Gew. 87

β -Amino- γ -[methylmercapto]-buttersäure (β -Methionin) (VI): a) Umsetzung mit 1.2 Moll. Stickstoffwasserstoffsäure. 8.25 g I (0.04 Mol) in 10 ccm trockenem Chloroform wurden mit 36 ccm Chloroform, das 5.8-proz. an Stickstoffwasserstoffsäure (0.048 Mol) war, versetzt, auf 3–5° gekühlt und unter Rühren ein starker Chlorwasserstoffstrom eingeleitet bis die Stickstoffentwicklung aufhörte (etwa 6 Stdn.). Nach Stehenlassen über Nacht wurde die Chloroform-Lösung mit 40 ccm konz. Salzsäure in zwei Anteilen ausgeschüttelt, die Salzsäureschicht mit 40 ccm Wasser verdünnt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die überschüssige wäbr. Salzsäure wurde i. Vak. weitgehend entfernt, das sirupöse Hydrochlorid von I in 500 ccm Wasser gelöst und über eine 70 cm lange Säule (Durchmesser 2.7 cm) von Amberlite IR-4 B laufengelassen. Nach Einengen i. Vak. zur Trockne hinterblieben 3.1 g (51.5% d.Th.) eines weißen Rückstandes, der nach 2maligem Umkristallisieren aus 95-proz. Alkohol weiße, schimmernde Plättchen bildete. Schmp. 197–198°.

$C_5H_{11}O_2NS$ (149.2) Ber. C 40.25 H 7.43 N 9.39 S 21.49
Gef. C 40.34 H 7.30 N 9.13 S 21.81

b) Umsetzung mit 2.4 Moll. Stickstoffwasserstoffsäure. 1.1 g I (0.0054 Mol) in 5 ccm Chloroform wurden mit 10 ccm Chloroform, das 5.6-proz. an Stickstoffwasserstoffsäure (0.013 Mol) war, versetzt, und wie unter a) beschrieben, weiterbehandelt. Es konnten 400 mg rohes β -Methionin isoliert werden, das nach dem Umkristallisieren aus 95-proz. Alkohol bei 197° schmolz. Der Misch-Schmp. mit β -Methionin nach a) war nicht erniedrigt.

VI-Pikrolonat: 0.1 g VI wurden in 5 ccm Wasser mit 0.18 g Pikrolonsäure 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wurde der Rückstand in 5 ccm Aceton gelöst, woraus sich beim Abkühlen auf 0° 0.1 g gelbe Plättchen abschieden, die nach Umkristallisieren aus Aceton bei 190–192° schmolzen.

$C_5H_{11}O_2NS \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ (413.4) Ber. C 43.58 H 4.63 N 16.94
Gef. C 43.78 H 4.61 N 16.35

3.5-Dinitrobenzoyl- β -methionin: 24 mg von VI wurden in 0.5 ccm *n* NaOH gelöst und mit 45 mg Natriumacetat und 37 mg fein gepulvertem 3.5-Dinitrobenzoylchlorid unter Kühlung auf 0° 5 Min. geschüttelt, wobei Rotfärbung eintrat. Nach Ansäuern mit *n* HCl schied sich nach 10stdg. Aufbewahren bei 0° das Derivat ab, das nach 2malig. Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Wasser strohgelbe Nadeln vom Schmp. 200° bildete.

$C_{12}H_{13}O_7N_3S$ (343.3) Ber. N 12.24 Gef. N 12.31

Umsetzung von γ -Methylmercapto-crotonsäure mit Ammoniak: 5.1 g (0.039 Mol.) γ -Methylmercapto-crotonsäure (Schmp. 58.5°) (dargestellt nach O. Dann⁹) aus Methylmercapto-acetaldehyd und Malonsäure) wurden mit 35 ccm wäbr. Ammoniak (*d* 0.91) im Bombenrohr 24 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Nach Eindampfen der filtrierten Reaktionsmischung i. Vak. wurden durch Lösen des dunkelbraunen öligen Rückstandes in Alkohol und Versetzen mit Äther bis zur Trübung bei 0° 1.1 g weiße, schimmernde Plättchen von β -Methionin (18% d.Th.) erhalten, die nach Umkristallisieren aus 90-proz. Alkohol bei 197–198° schmolzen.

$C_5H_{11}O_2NS$ (149.2) Ber. C 40.25 H 7.43 N 9.39 S 21.49
Gef. C 40.48 H 7.61 N 8.95 S 21.05

Äthylmercapto-acetaldehyd: Zu einer eisgekühlten Lösung von 40 g Natrium (1.74 g-Atom) in 660 ccm absol. Alkohol ließ man unter Rühren und Kühlen auf 0° 100 g

Äthylmercaptan (1.62 Mol.) und anschließend innerhalb von 3 Stdn. 316 g Bromacetal (1.54 Mol) zutropfen. Nach Aufbewahren über Nacht bei Zimmertemperatur wurde mit 500 ccm Wasser versetzt, ausgeäthert, die äther. Lösung mit Pottasche getrocknet, der Äther i. Vak. abgedampft und der Rückstand (215 g) fraktioniert. 155.6 g Äthylmercapto-acetaldehyd-diäthylacetal (57% d. Th.) gingen bei 75–85°/14 Torr über. 47 g Acetal (0.28 Mol) wurden mit 150 ccm 1-proz. Salzsäure $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht, die Lösung ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand lieferte beim Fraktionieren 13.1 g Äthylmercapto-acetaldehyd (45% d. Th.) vom Sdp.₁₄ 45–46°.

C_4H_8OS (104.2) Ber. C 46.12 H 7.74 Gef. C 46.75 H 7.78

Es wurde das Dimedon-Derivat hergestellt, das einen Schmp. von 93–94° zeigte¹⁶.

γ -Äthylmercapto-crotonsäure (VIII): 21.3 g Äthylmercapto-acetaldehyd (0.205 Mol.) ließ man unter Rühren bei –5° in eine Lösung von 18.6 g Malonsäure (0.27 Mol.) in 32 ccm absol. Alkohol, 3 Tropfen Piperidin und 21 ccm Pyridin langsam eintropfen; die Mischung blieb 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen und wurde anschließend 3 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde ausgeäthert, der Äther mit Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der flüssige Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. 10.5 g (35% d. Th.) Äthylmercapto-crotonsäure gingen bei einer Badtemperatur von 80–90° (10⁻³ Torr) über.

$C_8H_{10}O_2S$ (148.2) Ber. C 48.62 H 6.80 Gef. C 48.83 H 7.01

β -Äthionin (VII): 10 g VIII (0.068 Mol) wurden mit 60 ccm wäbr. Ammoniak (d 0.91) (0.72 Mol) 24 Stdn. bei 150–160° im Bombenrohr erhitzt. Die mit 150 ccm Wasser versetzte filtrierte Reaktionsflüssigkeit gab nach dem Eindampfen i. Vak. 6.1 g eines dunkelbraunen, halbfesten Rückstandes, aus dem beim Versetzen mit 20 ccm 96-proz. Alkohol 2.9 g (26% d. Th.) β -Äthionin ausfielen. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (6:1) unter Zusatz von Tierkohle schmolzen die weißen, schimmernden Plättchen bei 198°.

$C_8H_{13}O_2NS$ (163.2) Ber. C 44.15 H 8.03 N 8.58 Gef. C 44.02 H 7.93 N 8.54

Pikrolonat von VII: 0.1 g VII und 0.18 g Pikrolonsäure wurden mit 5 ccm Wasser 10 Min. unter Rückfluß gekocht und nach Eindampfen i. Vak. der Rückstand mit 5 ccm Aceton extrahiert. Aus der Aceton-Lösung kristallisierten bei 0° 0.16 g gelbe Plättchen aus, die nach erneutem Umkristallisieren aus Aceton einen Schmp. von 180 bis 183° zeigten.

$C_8H_{13}O_2NS \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ (427.4) Ber. C 44.96 H 4.95 N 16.39
Gef. C 45.07 H 4.89 N 16.05

Für experimentelle Mithilfe sagen wir Frau A. Birkofer unseren besten Dank.

¹⁶ R. M. Herbert, J. Amer. chem. Soc. 58, 2239 [1936], isolierte aus einer Reaktionsmischung den Äthylmercapto-acetaldehyd als Dimedon-Derivat mit dem Schmp. 93–94°.