

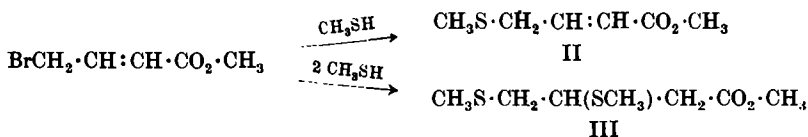
**193. Leonhard Birkofer und Ingeborg Hartwig:  $\beta$ -Aminosäuren, V. Mittel.\*): Isomerieerscheinungen der  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure; eine vereinfachte Darstellung von  $\beta$ -Methionin**

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

(Eingegangen am 21. Juni 1954)

Die bisher nur schlecht zugängliche  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure wurde durch Umsetzung von  $\gamma$ -Brom-crotonsäureester mit Methylmercaptan und tertiären Aminen in guter Ausbeute gewonnen. Beim Verseifen des  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäureesters mit Barytwasser entsteht neben der gewünschten Säure durch Isomerisierung die  $\gamma$ -Methylmercapto-vinyllessigsäure, die teilweise Ringschluß zum  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton erleidet. Durch Variation der Versuchsbedingungen konnte die Ausbeute an *d,l*- $\beta$ -Methionin beim Anlagern von Ammoniak an  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure von 18% auf 64% erhöht werden.

Das *d,l*- $\beta$ -Methionin konnten wir sowohl aus  $\beta$ -[Methylmercapto-methyl]-lävulinsäureester und Stickstoffwasserstoffsäure, als auch durch Anlagern von Ammoniak an  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure darstellen\*). Die Schwierigkeit der letztgenannten, an sich einfach erscheinenden  $\beta$ -Methionin-Synthese liegt in der Darstellung der  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I). Diese Verbindung wurde von O. Dann<sup>1)</sup> erstmals aus Methylmercapto-acetaldehyd und Malonsäure gewonnen. Da aber nicht nur diese Umsetzung, sondern bereits die Synthese des Methylmercapto-acetaldehyds mit sehr unbefriedigenden Ausbeuten verläuft, versuchten wir auf einem anderen Wege zu der gewünschten Säure zu gelangen. Wir setzten deshalb  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester mit Methylmercaptan in Anwesenheit von Natriummethylat bei verschiedenen Reaktionstemperaturen ( $-15^{\circ}$  bis  $-10^{\circ}$  und  $0^{\circ}$ ) um. Hierbei erhielten wir jedoch außer dem gewünschten  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäureester (II) (38 und 21% Ausbeute) in erster Linie einen Bis-methylmercapto-buttersäureester (III). — Es wird also unter diesen Bedingungen nicht nur Brom



gegen  $\text{SCH}_3$  ausgetauscht, sondern überdies 1 Mol. Mercaptan an die  $\alpha$ - $\beta$ -Stellung addiert. Da bei der Addition von Mercaptanen<sup>2)</sup> und Sulfhydrylcarbon-säuren<sup>3)</sup> an  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigte Ketone und Säuren der Rest SR stets an das  $\beta$ -Kohlenstoffatom angelagert wird, schließen wir, daß auch in unserem Falle eine  $\text{SCH}_3$ -Gruppe an die  $\beta$ -Stellung geht und es sich um  $\beta$ - $\gamma$ -Bis-methyl-

\*) IV. Mittel.: L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 87, 571 [1954].

<sup>1)</sup> Diplomarbeit, Heidelberg 1939, unveröffentlicht.

<sup>2)</sup> B. H. Nicolet, J. Amer. chem. Soc. 53, 3066 [1931], 57, 1098 [1935]; R. Brown, W. E. Jones u. A. R. Pinder, J. chem. Soc. [London] 1951, 3315.

<sup>3)</sup> A. Schöberl u. A. Wagner, Chem. Ber. 80, 379 [1947].

mercapto-buttersäureester(III) handelt. Die durch Verseifung erhaltene freie  $\beta$ - $\gamma$ -Bis-methylmercapto-buttersäure vom Schmp.  $84^{\circ}$  läßt sich mittels Peressigsäure in das Disulfon überführen.

Wendet man an Stelle von Natriummethylat *N*-Äthyl-piperidin oder Triäthylamin als Bromwasserstoffacceptor an, so erhält man in 50- bzw. 70-proz. Ausbeute den gewünschten  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäureester(II). Andere tertiäre Amine mit kleineren Dissoziationskonstanten, wie Collidin, *N,N*-Dimethyl-anilin, Pyridin oder Chinolin geben nur geringe Mengen bzw. gar keinen  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäureester(II) (s. Tafel 1). Man gewinnt reines Ausgangsmaterial zurück.

Tafel 1. Umsetzung von  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester mit Methylmercaptan unter Verwendung verschiedener tertiärer Amine

Tertiäres Amin	Dissoziationskonstante des Amins	Ausbeute an II in %
Chinolin .....	$7.4 \cdot 10^{-9}$	0
Pyridin .....	$8.6 \cdot 10^{-9}$	0
<i>N,N</i> -Dimethyl-anilin .....	$1.3 \cdot 10^{-9}$	0
Collidin .....	$3.8 \cdot 10^{-7}$	14
Triäthylamin .....	$6.4 \cdot 10^{-4}$	71
<i>N</i> -Äthyl-piperidin .....	$8.17 \cdot 10^{-4}$	50

Die Verseifung des  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäureesters(II) mit Barytwasser ergibt die gewünschte  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure(I) vom Schmp.  $66^{\circ}$  (60% Ausb.), die wir in das Sulfoxyd (Schmp.  $80^{\circ}$ ) und das *S*-Benzylthiuroniumsalz (Schmp.  $159$ – $160^{\circ}$ ) überführten. Außerdem entstand bei der Hydrolyse ein Öl, das sich in einen in Natriumhydrogencarbonat-Lösung löslichen und unlöslichen Teil trennen ließ. Beide Fraktionen wiesen dieselbe Bruttozusammensetzung wie die  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure(I) auf. Da im Gegensatz zur *trans*-Crotonsäure (Schmp.  $72^{\circ}$ ) die *cis*-Crotonsäure bei Zimmertemperatur flüssig (Schmp.  $15.5^{\circ}$ ) ist, vermuteten wir zunächst, daß es sich beim öligen Anteil mit sauren Eigenschaften um die *cis*-Form von I handle. *cis-trans*-isomere Verbindungen haben häufig wie viele Beispiele<sup>4, 5, 6, 7)</sup> zeigen, sehr ähnliche UV-Absorptionskurven. Es tritt meist nur eine verhältnismäßig geringe Verschiebung der Maxima und Veränderung der Extinktionswerte ein. Die UV-Aufnahmen der festen  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure(I) und des sauren Öles ergaben aber Absorptionskurven, die sich sehr voneinander unterscheiden (Abbild. 1); dies spricht gegen die Annahme von *cis-trans*-Isomeren. Es bestand deshalb die Vermutung, daß bei der Verseifung

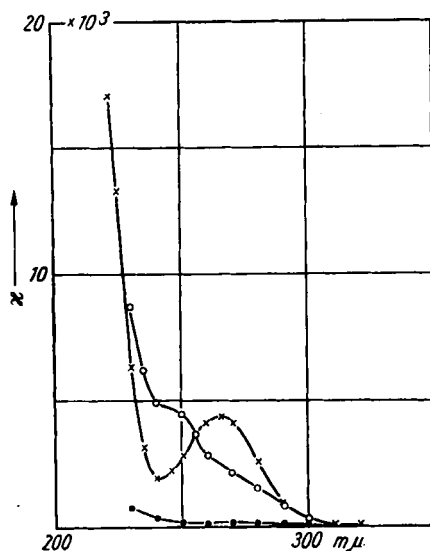
<sup>4)</sup> H. Ley u. H. Wingchen, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 501 [1934].

<sup>5)</sup> H. H. Inhoffen, F. Bohlmann u. G. Rummert, Liebigs Ann. Chem. **568**, 47 [1950].

<sup>6)</sup> H. H. Inhoffen u. G. von der Bey, Liebigs Ann. Chem. **583**, 100 [1953].

<sup>7)</sup> R. Kuhn u. W. Münzing, Chem. Ber. **85**, 29 [1952].

des  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäureesters(II) mit Barytwasser eine Verschiebung der Doppelbindung von  $\alpha,\beta$ - in  $\beta,\gamma$ -Stellung unter Bildung von  $\gamma$ -Methylmercapto-vinylelessigsäure(IV) erfolgt. Diese Annahme wurde durch die



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I) x-x-x,  $\gamma$ -Methylmercapto-vinylelessigsäure (IV) o-o-o,  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton (V) •-•-•-• (in Dioxan)

Tatsache gestützt, daß die Verseifung des  $\gamma$ -Methoxy-crotonsäureesters<sup>8)</sup> und des  $\gamma$ -Aryloxy-crotonsäureesters<sup>9)</sup> teilweise zu  $\gamma$ -Methoxy- bzw. Aryloxy-vinylelessigsäure führt.

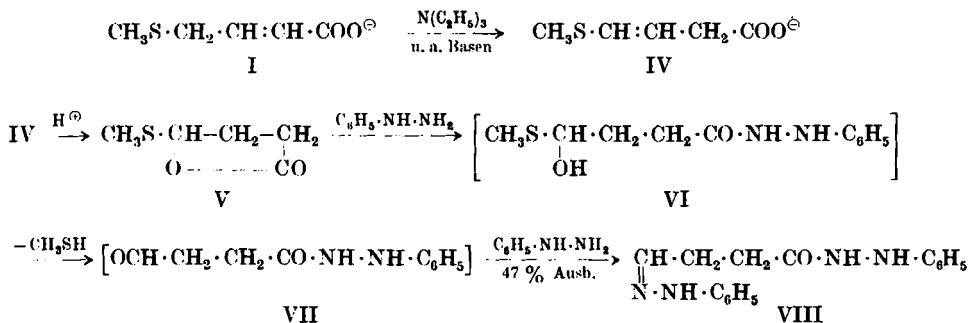
Wenn es sich in unserem Falle um  $\gamma$ -Methylmercapto-vinylelessigsäure(IV) handelt, so ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß der in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unlösliche Anteil das  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton(V) ist, denn  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Säuren neigen, wie der Übergang der  $\beta$ -Methylenlävulinsäure in  $\beta$ -Acetyl- $\gamma$ -butyrolacton zeigt<sup>10)</sup>, leicht zum Ringschluß. Das neutrale Öl ergab unter den Bedingungen der Lacton-Titration ein Äquiv.-Gewicht von 130, was mit dem erwarteten Wert (132.2) für  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton(V) übereinstimmt. Da  $\gamma$ -Lactone mit Phenylhydrazin unter Phenylhydrazid-Bildung reagieren, wurde zur weiteren Erhärtung der Konstitution das Lacton V mit Phenylhydrazin umgesetzt. Es trat sofort lebhaftere Mercaptan-Entwicklung auf. Diese rührt von der leichten Zersetzung des als Zwischenprodukt entstehenden Semimercaptals VI her. Das dabei entstehende Phenylhydrazid der  $\beta$ -Formyl-propionsäure (VII) reagiert nun

<sup>8)</sup> L. N. Owen u. M. U. S. Sultanbawa, J. chem. Soc. [London] 1949, 3098.

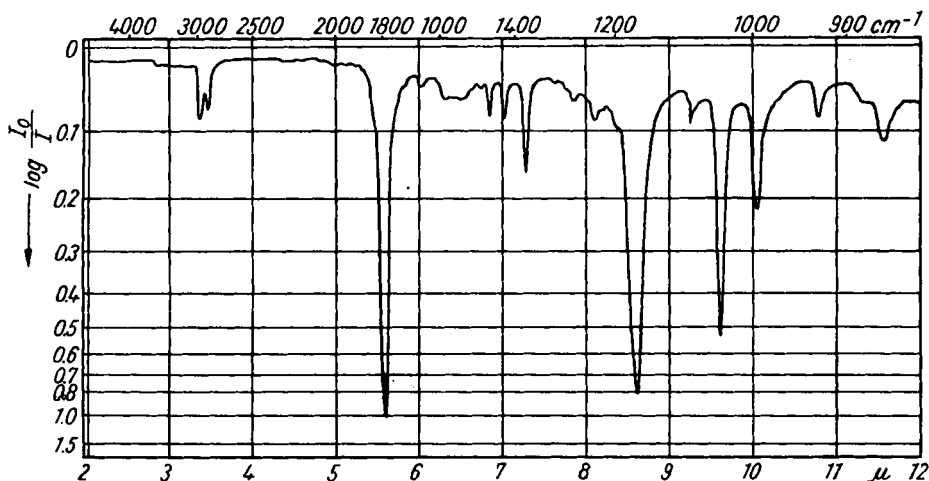
<sup>9)</sup> M. Julia u. G. Tchernoff, Bull. Soc. chim. France 1954, 474.

<sup>10)</sup> B. R. Baker, R. E. Schaub u. J. H. Williams, J. org. Chemistry 17, 126 [1952]; L. Birkofer u. I. Storch, Chem. Ber. 87, 571 [1954].

mit weiterem Phenylhydrazin zum Phenylhydrazon VIII. Diese Verbindung ist mit dem von W. Wislicenus, E. Böklen und F. Reuthe<sup>11)</sup> auf anderem Wege dargestellten Phenylhydrazon des  $\beta$ -Formyl-propionsäure-phenylhydrazids identisch.



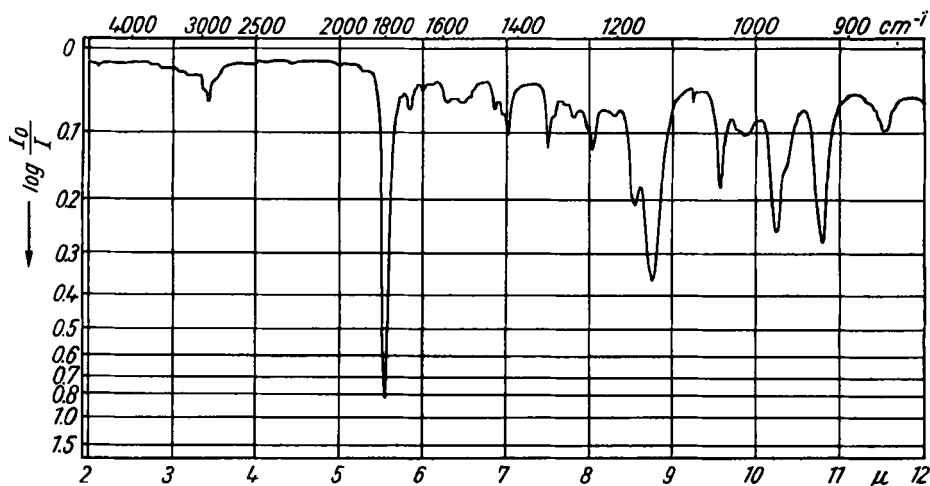
Diese Reaktion und die Lacton-Titration beweisen, daß das in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unlösliche Öl  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton (V) ist. Es wurden weiterhin noch die Ultrarotspektren von Lacton V und zum Vergleich mit diesem von  $\gamma$ -Butyrolacton aufgenommen<sup>12)</sup>. Die für die Lacton-Gruppierung charakteristischen Banden bei 5.55 bis 5.73, 7.9 bis 8.7 und 8.9 bis 9.7  $\mu$  treten in beiden Fällen deutlich auf.  $\gamma$ -Butyrolacton zeigt bei 5.60, 8.60 und 9.61  $\mu$ , das  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton (V) bei 5.56, 8.76 und 9.58  $\mu$  ausgeprägte Banden (Abbild. 2 u. 3).



Abbild. 2. UR-Absorptionsspektrum von  $\gamma$ -Butyrolacton (0.5% in Tetrachlorkohlenstoff)

<sup>11)</sup> Liebigs Ann. Chem. **363**, 340 [1908]; die Autoren stellten diese Verbindung durch Kondensation des Bernsteinsäure-diäthylesters mit Ameisensäure-äthylester und anschließende decarboxylierende Verseifung dar.

<sup>12)</sup> Hrn. Dr. W. Otting danken wir für die Aufnahme der Ultrarotspektren.



Abbild. 3. UR-Absorptionsspektrum von  $\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton (V) (0.5% in Tetrachlorkohlenstoff)

Durch die Aufklärung von V steht auch fest, daß es sich beim sauren, öligen Anteil um  $\gamma$ -Methylmercapto-vinyllessigsäure (IV) handelt. Die Säure IV ( $n_D^{21.5}$  1.5190 u.  $d_4^{21.5}$  1.165) hat eine Molrefraktion  $MR = 34.45$  (ber. 34.16) und das Lacton V ( $n_D^{21.5}$  1.5030 u.  $d_4^{21.5}$  1.189) eine Molrefraktion  $MR = 32.88$  (ber. 32.58). Die Differenz der beiden gefundenen Werte (1.57) entspricht der Größe des Doppelbindungs-Inkrementes (1.73).

Beide Verbindungen (IV u. V) können durch Säure- bzw. Alkalieinwirkung erwartungsgemäß ineinander übergeführt werden.  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I) und  $\gamma$ -Methylmercapto-vinyllessigsäure (IV) reagieren unter den obigen Bedingungen nicht mit Phenylhydrazin.

Im Gegensatz zur  $\beta$ -Methionin-Gewinnung aus Stickstoffwasserstoffsäure und dem substituierten Lävulinsäureester, die mit 51% Ausbeute verlief\*, ergab die Addition von Ammoniak an  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure bisher nur 18%\*. Wir konnten nun durch Veränderung der Reaktionszeit die Ausbeute des auf diesem Wege erhaltenen  $\beta$ -Methionins auf 64% erhöhen. Es zeigte sich, daß das Maximum der Ammoniak-Anlagerung bereits nach 2 Stdn. erreicht ist. Eine längere Reaktionsdauer (bisher wurde 24 Stdn. erhitzt) bewirkt anscheinend eine Zersetzung des bereits gebildeten  $\beta$ -Methionins.

Hrn. Prof. Dr. R. Kuhn danken wir für anregende Diskussion. I. Hartwig dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft ergebenst für die Gewährung eines Stipendiums.

### Beschreibung der Versuche

Darstellung von  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (II) durch Umsetzung von  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester mit Methylmercaptan

a) in Gegenwart von Natriummethylat bei  $-15$  bis  $-10^\circ$ : Zu einer auf  $-15^\circ$  gekühlten Suspension von 5.8 g Natriummethylat (0.108 Mol) in 200 ccm absol. Äther

wurden 5.5 ccm gekühltes Methylmercaptan<sup>13)</sup> (0.103 Mol) zugefügt und unter starkem Rühren (Hershberg-Rührer) 19.5 g  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester<sup>14)</sup> (0.109 Mol) innerhalb  $\frac{1}{2}$  Stde. zugetropft, wobei alsbald Braunfärbung eintrat. Die Reaktionsmischung wurde noch eine weitere Stunde bei  $-10^\circ$  gerührt und über Nacht bei  $0^\circ$  aufbewahrt. Das ausgeschiedene Natriumbromid wurde abfiltriert und zweimal mit Äther gewaschen; die äther. Filtrate wurden mit 200 ccm eisgekühltem Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers i. Vak. bei  $40^\circ$  wurde der Rückstand (17.2 g) bei 12 Torr rektifiziert. Es destillierten 6.0 g  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (II) bei 90–105°/12 Torr und 5.2 g  $\beta$ , $\gamma$ -Bis-methylmercapto-buttersäure-methylester (III) bei 136–137°/12 Torr. Bei nochmaliger Destillation von II liegt der Sdp. bei 95–97°/12 Torr.

II:  $C_6H_{10}O_2S$  (146.2) Ber. C 49.29 H 6.90 Gef. C 48.80 H 6.54

III:  $C_7H_{14}O_2S_2$  (194.3) Ber. C 43.27 H 7.26 Gef. C 43.51 H 7.46

b) in Gegenwart von Natriummethylat bei  $0^\circ$ : Eine auf  $0^\circ$  gekühlte Methylat-Lösung aus 5.3 g Natrium (0.23 Mol) und 50 ccm Methanol in 100 ccm absol. Äther wurde mit 11.0 ccm Methylmercaptan (0.23 Mol) versetzt; unter Rühren wurden 41.0 g  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester (0.23 Mol) zugetropft. Hierauf wurde 1 Stde. bei  $0^\circ$  und 4 weitere Stdn. bei  $35^\circ$  gerührt; die Aufarbeitung erfolgte wie bei a). Es wurden 7.2 g II vom Sdp.<sub>12</sub> 93–96° und 14.9 g III vom Sdp.<sub>12</sub> 136–137° erhalten.

c) in Gegenwart von *N*-Äthyl-piperidin: Die auf  $-10^\circ$  gekühlte Lösung von 16.0 g  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester (0.09 Mol) in 40 ccm absol. Äther wurden mit 5.5 ccm gekühltem Methylmercaptan (0.01 Mol) versetzt und unter heftigem Rühren (Hershberg-Rührer) 12.5 ccm *N*-Äthyl-piperidin (0.09 Mol) (frisch dest. und über Calciumchlorid getrocknet) zugetropft. Es schied sich alsbald *N*-Äthyl-piperidin-hydrobromid aus. Nach 2stdg. Rühren bei  $-10^\circ$  und 4stdg. Kochen unter Rückfluß wurde über Nacht bei  $20^\circ$  stehengelassen, vom ausgeschiedenen Hydrobromid abgesaugt, dieses 3mal mit Äther gewaschen; die vereinigten Filtrate wurden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers i. Vak. bei  $40^\circ$  wurde der Rückstand rektifiziert, wobei 6.6 g  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (II) (50% d. Th.) bei 95–99°/12 Torr übergingen.

d) in Gegenwart von Triäthylamin: 151.0 g  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester (0.84 Mol) in 350 ccm absol. Äther wurden auf  $-10^\circ$  gekühlt, mit 50 ccm gekühltem Mercaptan (0.93 Mol) versetzt und unter heftigem Rühren tropfenweise 118 ccm Triäthylamin (0.84 Mol) innerhalb 1 Stde. zugefügt. Sofort nach Zugabe der ersten Tropfen Triäthylamin schied sich das Triäthylamin-hydrobromid ab. Es wurde eine weitere Stunde bei  $-10^\circ$  und 4 Stdn. unter Rückflußkochen gerührt. Nach Aufarbeitung wie unter c) wurden 87.1 g  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (II) (71% d. Th.) vom Sdp.<sub>12</sub> 93–96° erhalten.

e) in Gegenwart von Collidin: 16.0 g  $\gamma$ -Brom-crotonsäure-methylester (0.09 Mol) in 40 ccm absol. Äther wurden auf  $-10^\circ$  gekühlt, 5.5 ccm gekühltes Methylmercaptan zugegeben und tropfenweise unter heftigem Rühren mit 12.0 ccm Collidin (0.09 Mol) versetzt. Während 2stdg. Rühren bei  $-10^\circ$  und 4stdg. Rühren bei  $35^\circ$  hatte sich Collidin-hydrobromid ausgeschieden. Die weitere Aufarbeitung wie unter c) ergab 1.8 g  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (II) (14% d. Th.) vom Sdp.<sub>12</sub> 89–91°.

Verseifung von III: 1.5 g III wurden mit 60 ccm in der Kälte gesätt. Barytwasser über Nacht geschüttelt, wobei völlige Lösung eintrat. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure schied sich beim Abkühlen 1.2 g (86% d. Th.) der freien  $\beta$ , $\gamma$ -Bis-methylmercapto-buttersäure aus. Aus Chloroform-Benzol (1:1) weiße derbe Prismen vom Schmp. 82–84°.

$C_6H_{12}O_2S_2$  (180.3) Ber. C 39.97 H 6.71 Äquiv.-Gew. 180.3

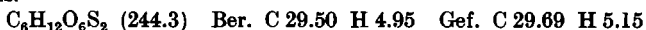
Gef. C 39.64 H 6.41 Äquiv.-Gew. 179.2

<sup>13)</sup> Dargest. nach F. Arndt, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 2236 [1924].

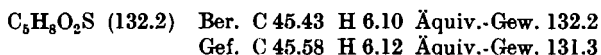
<sup>14)</sup> Aus Crotonsäure-methylester und Bromsuccinimid nach K. Ziegler, A. Schaaf, W. Schumann u. E. Winkelmann, Liebigs Ann. Chem. 551, 80 [1942] u. H. Schmid u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 29, 573 [1946].

Die Säure ist spielend in Chloroform und Dioxan löslich, etwas schwerer in Alkohol und Äther, sehr schwer in kaltem Wasser und unlöslich in Benzin. Bromwasser wird augenblicklich entfärbt. Die Verseifung von III mit 17-proz. Salzsäure liefert ebenfalls obige Säure.

Disulfon der  $\beta$ , $\gamma$ -Bis-methylmercapto-buttersäure: 0.3 g Säure aus III wurden mit 5 ccm 12-proz. Peressigsäure 3 Stdn. bei 20° aufbewahrt, bei 40° i. Vak. eingedampft, der zurückbleibende dicke Sirup in 95-proz. Alkohol gelöst und die Lösung mit Äther versetzt. Es schieden sich in der Kälte 0.25 g weiße Blättchen vom Schmp. 143–144° aus.

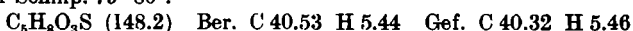


$\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I): 87.1 g Ester II (0.6 Mol) wurden mit 110 g Bariumhydroxyd (0.7 Äquiv.) und 300 ccm Wasser 15 Stdn. geschüttelt, wobei völlige Lösung eintrat. Nach Ansäuern der Lösung mit konz. Salzsäure bis  $p_{\text{H}}$  1 wurde 6mal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers i. Vak. verblieben 71.5 g (92% d. Th.) eines bald erstarrenden Öles, das aus 50°-warmem Wasser umkristallisiert wurde. Nach 2stdg. Stehen bei 0° hatten sich 40.0 g reine  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I) vom Schmp. 65–66° als weiße, rhombische Plättchen ausgeschieden.

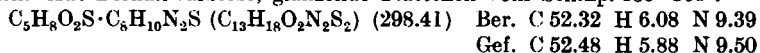


I löst sich in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Kohlendioxyd-Entwicklung leicht in Chloroform, Alkohol, Dioxan und Äther, schwer in kaltem Wasser; es ist unlöslich in Benzin.

Sulfoxyd von I: 1.0 g I (0.0076 Mol) wurde mit 4 ccm 12-proz. Peressigsäure (0.008 Mol) bei 0° versetzt, die Lösung 3 Stdn. bei 20° stehengelassen und anschließend i. Vak. bei 40° eingedampft. Das zurückgebliebene dickflüssige Öl wurde in wenig absol. Alkohol gelöst und diese Lösung mit absol. Äther bis zur Trübung versetzt. Nach 5stdg. Stehen bei 0° schieden sich 0.5 g des Sulfoxyds ab. Aus Chloroform weiße, zu Büscheln vereinte Prismen vom Schmp. 79–80°.

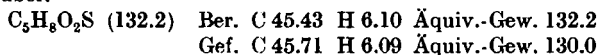


S-Benzyl-thiuroniumsalz von I: 0.5 g I (0.0038 Mol) wurden mit 2n NaOH gegen Phenolphthalein neutralisiert und mit 7.2 ccm einer 10-proz. alkohol. Lösung von S-Benzyl-thiuronium-hydrochlorid (0.0036 Mol) versetzt, wobei sofort ein krist. Niederschlag ausfiel. Nach 1stdg. Stehen bei 0° hatten sich 0.9 g (80% d. Th.) ausgeschieden. Aus Dioxan farblose, glänzende Plättchen vom Schmp. 159–160°.



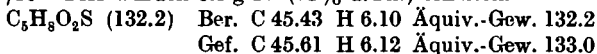
Das Salz ist in kaltem Wasser sehr schwer, in Dioxan und Alkohol leichter löslich.

$\gamma$ -Methylmercapto- $\gamma$ -butyrolacton (V) und  $\gamma$ -Methylmercapto-vinyllessigsäure (IV): Beim Eindampfen der wäßr. Mutterlauge, die beim Umkristallisieren der  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I) anfiel, wurden 28 g eines gelben Öles gewonnen, aus dem sich bei mehrstdg. Aufbewahren bei –70° noch 7.9 g von I ausschieden. Die restlichen 20 g des Öles wurden i. Hochvak. rektifiziert. Bei 45–50°/10<sup>-3</sup> Torr gingen 4.0 g V (5% d. Th.) über.



V ist eine farblose, leicht bewegliche, in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unlösliche Flüssigkeit.

Bei 56–60°/10<sup>-3</sup> Torr wurden 8.5 g IV (11% d. Th.) erhalten.



IV ist in Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Kohlendioxyd-Entwicklung löslich.

Der Destillationsrückstand obiger Destillation enthielt noch  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I). Ausbeuteverhältnisse: I:IV:V = 12:2:1.

*S*-Benzyl-thiuroniumsalz von IV: 0.4 g IV wurden mit  $2n\text{NaOH}$  neutralisiert (Phenolphthalein), mit 7 ccm einer 10-proz. alkohol. *S*-Benzyl-thiuronium-hydrochlorid-Lösung versetzt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der weiße krist. Rückstand wurde aus Dioxan-Wasser (2:1) umkristallisiert; 0.15 g farblose Plättchen vom Schmp. 136–137°.

$\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2\text{S}\cdot\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$  ( $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ ) (298.4) Ber. N 9.39 Gef. N 9.54

Phenylhydrazon des Phenylhydrazids der  $\beta$ -Formyl-propionsäure (VIII): 0.15 g V (0.00114 Mol) wurden mit 0.24 g reinem Phenylhydrazin (0.00225 Mol) im Ölbad auf 80° erwärmt, wobei Methylmercaptan-Entwicklung eintrat, die bei Steigerung der Temperatur auf 110° sehr heftig wurde. Nach 20 Min. war der Kolbeninhalt erstarrt; die Reaktionsmischung wurde mit 5 ccm Äther verrührt und ergab nach 2stdg. Stehen bei 0° 0.15 g (47% d.Th.) von VIII. Aus 95-proz. Alkohol rhombische Plättchen vom Schmp. 188°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ON}_4$  (282.3) Ber. C 68.06 H 6.43 N 19.85 Gef. C 68.12 H 6.52 N 19.98

VIII gibt mit dem Phenylhydrazon des Phenylhydrazids der  $\beta$ -Formyl-propionsäure<sup>11)</sup> keine Schmp.-Erniedrigung.

$\beta$ -Methionin: 1.0 g  $\gamma$ -Methylmercapto-crotonsäure (I) (0.0075 Mol) wurden 2 Stdn. mit 7 ccm Ammoniak ( $d$  0.91, 0.09 Mol) im Einschlußrohr auf 150–160° erhitzt. Nach Abdampfen des Ammoniaks i. Vak. blieben 1.1 g eines festen, hellbraunen Produktes zurück, das beim Anreiben mit 2 ccm absol. Alkohol 0.70 g reines  $\beta$ -Methionin vom Schmp. 196° gab (64% d.Th.). Die Misch-Schmelzpunkte mit  $\beta$ -Methionin aus früheren Darstellungen\*) zeigten keine Schmp.-Erniedrigungen.

---

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Clemens Schöpf, Darmstadt. Redaktion: Dr. Wilhelm Merz, Tübingen. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstr.; Druck: Druckerei Winter, Heidelberg.

Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Alle Rechte vorbehalten, insbesondere die der Übersetzung. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. — All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. — Preis jährlich DM 100.—; Einzelheft DM 8.50. Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf eines Halbjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.