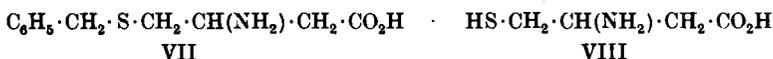


Aus der γ -Benzylmercapto-crotonsäure (IV) wurde durch Erhitzen mit wäßrigem Ammoniak die DL- β -Amino- γ -benzylmercapto-buttersäure (VII) in Rhomben vom Schmp. 203–204° erhalten. Die entsprechende L-Verbindung (Schmp. 195–196°) stellten K. Balenović und D. Fleš³⁾ durch Kettenverlängerung nach Arndt-Eistert aus S-Benzyl-L-cystein dar.

Wegen der schlechten Zugänglichkeit der γ -Benzylmercapto-crotonsäure (IV) wurde in weiteren Versuchen der γ -Benzylmercapto-crotonsäureester (III) direkt mit wäßrigem Ammoniak umgesetzt. Als Reaktionsprodukte entstanden β -Amino- γ -benzylmercapto-buttersäure (VII) und deren Amid. Diese Mischung lieferte nach der Verseifung mit Salzsäure die reine Verbindung VII (S-Benzyl- β -homocystein) in 78-proz. Ausbeute.

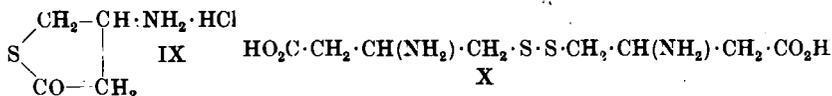
Die Benzylgruppe von VII wurde mit Natrium in flüssigem Ammoniak abgespalten und das DL- β -Homocystein (VIII) in 89-proz. Ausbeute als zäher Sirup erhalten.

Bei der Synthese der α -Verbindung aus α -Amino- γ -benzylmercapto-buttersäure haben B. Riegel und V. du Vigneaud⁴⁾ nach der reduktiven Abspaltung der Benzylgruppe mit Jodwasserstoffsäure auf ein p_H von 7 zur Freisetzung des Homocysteins eingestellt und dieses durch Alkoholzusatz isoliert. Da es uns unter diesen Bedingungen nicht gelang, die β -Verbindung zu gewinnen, wurden die Na-Ionen mit einem Kationenaustauscher entfernt.



Mit Nitroprussidnatrium zeigte VIII die charakteristische Reaktion auf SH-Gruppen. Mit Reineckesäure lieferte das sirupöse β -Homocystein ein kristallines Reineckat, das rötlich violette, abgestumpfte Rhomben bildete. K. Balenović und D. Fleš⁵⁾ berichten, L- β -Homocystein aus der L-Form von VII³⁾ dargestellt zu haben, ohne jedoch bisher von dieser Verbindung irgendwelche Eigenschaften anzugeben.

Als SH-Verbindung mußte das β -Homocystein ebenso wie Homocystein durch Säureeinwirkung in das entsprechende Thiolacton übergehen. Wir erhielten erwartungsgemäß aus VIII durch Kochen mit konz. Salzsäure das β -Homocystein-thiolacton-hydrochlorid (IX) vom Schmp. 165–166°. Andererseits ließ sich β -Homocystein durch Erhitzen mit 18 *n* Schwefelsäure in β -Homocystin (X) vom Schmp. 228° überführen.



Beschreibung der Versuche

γ, γ' -Thio-dicrotonsäure-dimethylester (I): 12.1 g γ -Brom-crotonsäure-methylester in 50 cm trockenem Äther wurden unter kräftigem Rühren mit 5.4 g Kaliumhydrogensulfid⁶⁾ versetzt und 5 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Absaugen von nicht umgesetztem Kaliumhydrogensulfid und gebildetem Kaliumbromid wurde der Äther abgedampft und der Rückstand bei 3 Torr destilliert; es gingen etwa 4 g (33%)

³⁾ J. org. Chemistry 17, 347 [1952]. ⁴⁾ J. biol. Chemistry 112, 153 [1935/36].

⁵⁾ Congr. intern. Biochim.; Résumés communications, 2° Congr. Paris 1952, S. 170.

⁶⁾ Dargestellt nach A. Rule, J. chem. Soc. [London] 99, 564 [1911].

unveränderter Ester über. Nach Verminderung des Druckes auf 0.2 Torr wurden bei 142° 2.25 g von I als zähflüssiges Öl erhalten.

$C_{10}H_{14}O_4S$ (230.3) Ber. C 52.16 H 6.13 Gef. C 52.56 H 5.96

γ, γ' -Thio-dicrotonsäure (II): 2 g I wurden mit 3.1 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ und 10 ccm Wasser über Nacht geschüttelt. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure auf p_H 2 wurde die ausgefallene farblose Substanz in Äther aufgenommen. Beim Abdampfen des Äthers hinterblieben 1.3 g eines viscosen, mit Kristallen durchsetzten Rückstandes, der sich nach Waschen mit Äther völlig verfestigte. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser wurde II in Prismen vom Schmp. 168° erhalten.

$C_8H_{10}O_4S$ (202.2) Ber. C 47.51 H 4.99 S 15.85 Gef. C 47.70 H 5.10 S 15.57

γ -Benzylmercapto-crotonsäure-methylester (III): 52.3 g γ -Brom-crotonsäure-methylester und 41 g Benzylmercaptan⁷⁾ in 240 ccm trockenem Äther wurden unter kräftigem Rühren (Hershberg-Rührer) und Kühlen tropfenweise während 30 Min. mit 29.5 g Triäthylamin versetzt. Nach 4stdg. Kochen unter Rückfluß und Rühren wurde vom Triäthylamin-hydrobromid abgesaugt und dieses gut mit Äther gewaschen. Nach Waschen und Trocknen der vereinigten Ätherlösungen und Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben 55 g eines zähflüssigen Öles, das beim Destillieren 46.5 g (71.5% d. Th.) γ -Benzylmercapto-crotonsäure-methylester (III) vom Sdp. 130° ($5 \cdot 10^{-2}$ Torr) ergab. Nach Umkristallisieren aus Methanol kurze, farblose Prismen vom Schmp. 45–46°.

$C_{12}H_{14}O_2S$ (222.3) Ber. C 64.83 H 6.35 S 14.42 Gef. C 64.76 H 6.31 S 14.97

γ -Benzylmercapto-crotonsäure (IV): 10 g III wurden mit 8 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ in 30 ccm Wasser 17 Stdn. geschüttelt. Durch Ausäthern der alkalischen Lösung wurden 6 g unveränderter Ester zurückgewonnen. Nach Ansäuern der wäbr. Lösung mit konz. Salzsäure wurde das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen, dieser gewaschen und getrocknet. Das nach Abdampfen des Äthers zurückgebliebene Öl (3 g) destillierte bei 130–137° (10^{-3} Torr). Nach längerem Stehenlassen wurden aus dem Öl 850 mg Kristalle isoliert, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser kurze Prismen vom Schmp. 64–66° ergaben.

$C_{11}H_{12}O_2S$ (208.3) Ber. C 63.43 H 5.81 Gef. C 63.85 H 5.84

γ -Benzylmercapto- γ -butyrolacton (VI): Das nach Absaugen der γ -Benzylmercapto-crotonsäure (IV) verbliebene zähflüssige, farblose Öl wurde im Kugelrohr bei 10^{-3} Torr erneut destilliert. Die Hauptfraktion ging bei 110° über.

$C_{11}H_{12}O_2S$ (208.3) Ber. C 63.43 H 5.81 Gef. C 63.02 H 5.66

Phenylhydrazon des Phenylhydrazids der β -Formyl-propionsäure: 0.3 g γ -Benzylmercapto- γ -butyrolacton (VI) wurden mit 0.3 g reinem Phenylhydrazin 20 Min. im Ölbad auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich Kristalle ab, die sich nach Hinzufügen von trockenem Äther vermehrten. Zweimaliges Umkristallisieren aus 95-proz. Alkohol ergab rhombische Plättchen vom Schmp. 188°. Der Misch-Schmp. mit reinem Phenylhydrazon des Phenylhydrazids der β -Formyl-propionsäure war nicht erniedrigt.

$C_{16}H_{18}ON_4$ (282.3) Ber. C 68.06 H 6.43 Gef. C 68.21 H 6.57

DL- β -Amino- γ -benzylmercapto-buttersäure (VII): a) 700 mg γ -Benzylmercapto-crotonsäure (IV) wurden in 5 ccm Ammoniak (d 0.91) 2 Stdn. im Einschlußrohr auf 160° erhitzt, wobei Lösung eintrat. Nach Abdampfen des Ammoniaks i. Vak. wurde der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Rhomben vom Schmp. 203–204°.

$C_{11}H_{15}O_2NS$ (225.3) Ber. C 58.64 H 6.71 N 6.22 S 14.23
Gef. C 58.80 H 6.72 N 6.01 S 14.22

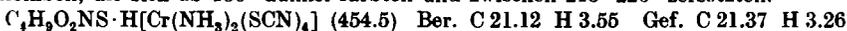
b) 5 g γ -Benzylmercapto-crotonsäure-methylester (III) wurden mit 30 ccm Ammoniak (d 0.91) 12–14 Stdn. im Einschlußrohr auf 150° erhitzt. Nach Entfernen des Ammoniaks i. Vak. wurde der halb feste Rückstand mit einer Mischung aus je 10 ccm

⁷⁾ Dargestellt nach R. L. Frank u. P. V. Smith, J. Amer. chem. Soc. 68, 2103 [1946].

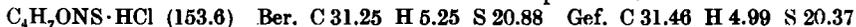
konz. Salzsäure und Wasser etwa 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die noch warme Lösung wurde mit 100 ccm Wasser verdünnt und mehrmals ausgeäthert. Nach Einengen i. Vak. und mehrmaligem Aufnehmen in Wasser und jeweiligem Eindampfen zur Trockne wurde die Salzsäure weitgehend entfernt und dann der feste Rückstand in warmem Wasser gelöst. Die gekühlte Lösung wurde mit konz. Ammoniak (d 0.91) auf p_H 6–7 eingestellt, wobei 3.9 g (78% d. Th.) fast reine VII ausfielen. Nach Umkristallisieren aus absol. Alkohol Rhomben vom Schmp. 203–204°. Der Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Präparat war nicht erniedrigt.

β -Homocystein (VIII): Ein 250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Gaseinleitungsrohr, der 1.5 g fein gepulverte DL- β -Amino- γ -benzylmercapto-buttersäure (VII) enthält, wurde in einer Mischung von festem Kohlendioxyd und Trichloräthylen auf –60° bis –80° gekühlt; dann wurde so lange gasförmiges Ammoniak unter schwachem Rühren eingeleitet, bis etwa 50 ccm flüssiges Ammoniak im Kolben kondensiert waren. Hierauf wurde die Kühlung vorübergehend entfernt, bis das Ammoniak gerade zu sieden begann, da sich bei dieser Temperatur die Substanz am besten löste. Nach vollständiger Lösung wurde auf –45° gekühlt und so lange Natrium in kleinen Stücken zugefügt, bis die auftretende blaue Farbe 5–10 Min. bestehen blieb (Verbrauch etwa 300 mg Na). Zur Zerstörung des Na-Überschusses wurde Ammoniumjodid bis zum Verschwinden der Farbe zugesetzt. Der größte Teil des Ammoniaks wurde bei Zimmertemperatur und Normaldruck abgedampft und der Rest i. Vak. abgezogen. Nun wurde mit Reinstickstoff die Apparatur gefüllt, erneut evakuiert und dieser Vorgang mehrmals wiederholt. Unter Kühlung wurde in 20 ccm luftfreiem Wasser gelöst, filtriert und die alkalische Lösung durch eine Säule gegeben, die mit 25 ccm des Kationenaustauschers Amberlite IR C/50 gefüllt war. Da sauerstoff-freies Arbeiten erforderlich ist, wurde der Austauscher nach dem Einfüllen in die Säule zunächst unter Einleiten von Stickstoff ausreichend mit luftfreiem Wasser gewaschen. Die nach dem Passieren des Ionen-Austauschers von Kationen befreite Lösung wurde in einem Kolben unter Stickstoff aufgefangen und i. Vak. unter Stickstoff eingengt. Nach Trocknen über P_2O_5 hinterblieben 0.8 g (89% d. Th.) VIII als farbloser Sirup.

Reineckat des β -Homocysteins: Eine Lösung von 135 mg sirupösem β -Homocystein (VIII) in 3 ccm Wasser wurde in eine warme Lösung von 350 mg Ammonium-reineckat in 10 ccm Wasser eingetragen. Nach 5 Min. langem Schütteln wurde die filtrierte Lösung mit $2n$ H_2SO_4 kongosauer gemacht. Bei 0° schieden sich 160 mg VIII-Reineckat ab. Nach Umkristallisieren aus Wasser rötlichviolette, abgestumpfte Rhomben, die sich ab 180° dunkel färbten und zwischen 213–220° zersetzten.



β -Homocystein-thiolacton-hydrochlorid (IX): 1.5 g β -Homocystein wurden in 6 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß und Durchleiten von Stickstoff erhitzt. Die Salzsäure wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand erneut mit 6 ccm konz. Salzsäure übergossen und diese wieder i. Vak. abgedampft. Zur Entfernung der restlichen Feuchtigkeit wurde mehrmals mit absol. Alkohol übergossen und dieser wieder i. Vak. abgezogen. Nach Lösen in wenig absol. Alkohol wurde mit absol. Äther bis zur gerade auftretenden Trübung versetzt. Bei 0° kristallisierte IX aus, das aus absol. Alkohol rhombische Prismen vom Schmp. 165–166° bildet.



β -Homocystin (X): 1.8 g β -Homocystein (VIII) wurden in 18 ccm $18n$ H_2SO_4 8 Stdn. unter Rückfluß und Durchleiten von Stickstoff im Ölbad auf 125–135° erhitzt. Nach Verdünnen der Lösung mit 100 ccm Wasser wurde die Schwefelsäure mit Bariumhydroxydlösung entfernt und die wäbr. Lösung auf 10 ccm eingengt; nach Stehenlassen bei 0° schied sich das β -Homocystin ab. Aus Wasser abgestumpfte Rhomben vom Schmp. 228° (Zers.).

