

THEODOR WIELAND und KURT EMIL EULER

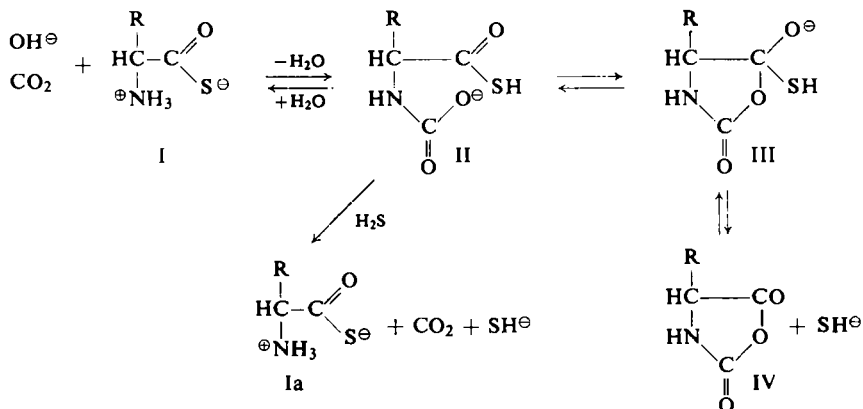
Über α -Amino-thiosäuren, V¹⁾Synthesen aus *N*-Carbaminsäure-anhydriden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 11. Juli 1958)

Aus *N*-Carbaminsäure-anhydriden (Leuchschen Verbindungen) entstehen mit Mercaptanen *S*-Aminoacyl-Verbindungen, mit Schwefelwasserstoff α -Amino-thiosäuren.

In der IV. Mitteilung¹⁾ wurde u. a. die Reaktion der α -Amino-thiosäuren (I) mit Hydrogencarbonat beschrieben, bei der, ähnlich wie bei der Reaktion von α -Aminoacyl-mercaptanen mit $\text{HCO}_3^{\ominus 2)}$, eine Aktivierung des Aminoacylrestes erfolgt („Bicarbonateneffekt“). Man erklärte diese durch die Annahme einer Carbaminatbildung (II) mit anschließender Cyclisierung zu einem Derivat des inneren Anhydrids (Leuchschen Körpers, III), das durch SH^{\ominus} -Abspaltung in diese reaktionsfähige Molekel (IV) übergehen kann:



Die Umkehrung dieser Reaktion führte nunmehr zu einer neuen Synthese für α -Amino-thiosäuren^{1, 3)}.

Läßt man die Leuchschen Körper von Glycin oder Alanin in Dimethylformamid (weniger geeignet sind andere organische Lösungsmittel, die ein geringeres Lösungsvermögen für H_2S haben; Dimethylsulfoxyd wirkt auf H_2S oxydierend ein!) in Gegenwart von Triäthylamin mit viel Schwefelwasserstoff reagieren, so scheiden sich in der Kälte, vollständig bei Zugabe von Äther, reichlich Kristalle ab, die nach der papierchromatographischen Analyse zum weitaus größten Teil aus den entsprechenden

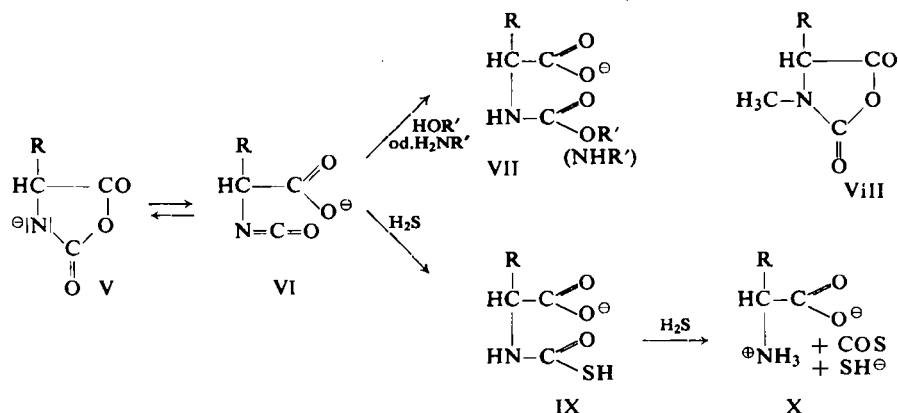
¹⁾ IV. Mittel.: TH. WIELAND und W. BARTMANN, Chem. Ber. **89**, 946 [1956].

²⁾ TH. WIELAND, R. LAMBERT, H. U. LANG und G. SCHRAMM, Liebigs Ann. Chem. **597**, 181 [1955].

³⁾ TH. WIELAND und B. HEINKE, Angew. Chem. **69**, 362 [1957].

Aminothiosäuren bestehen. Sie enthalten stets, auch wenn gänzlich wasserfrei gearbeitet wird, wenig der Ausgangsaminosäuren, sind aber von diesen durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser leicht zu reinigen. Im Falle des Valins und Phenylalanins mißlang die Trennung der Reaktionsprodukte wegen der früher geschilderten Mischkristallbildung¹⁾ (Valin-Thiovalin) und der Zersetzlichkeit des Phenylthioalanins, von dem nur der R_F -Wert bestimmt wurde.

Die Bildung der Aminothiosäuren bei dieser Reaktion dürfte mit Sicherheit auf dem durch die Reihenfolge $IV \rightarrow III \rightarrow II \rightarrow I$ a angegebenen Weg erfolgen, die gleichzeitige Entstehung der S-freien Aminosäuren in Abwesenheit von Wasser bedarf jedoch noch einer Erklärung. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist hier anzunehmen, daß eine isomere Form des deprotonierten Anhydrids V, das in Gegenwart der Base (Triäthylamin) aus dem Anhydrid IV entstehen kann, den Vorläufer für diesen Reaktionsweg bildet. Nach K. D. KOPPLE stehen die Leuchsschen Verbindungen als Anionen mit den α -Isocyanatofettsäure-Anionen (VI) im Gleichgewicht⁴⁾:



Dies wird u. a. aus der Tatsache geschlossen, daß das innere Anhydrid des Sarcosins (VIII), dem der Wasserstoff am N fehlt, nicht mit Aminen oder Alkoholat unter Bildung von Ureido- bzw. Urethanfettsäuren (VII) reagiert, wie man es von den Leuchsschen Körpern primärer Aminosäuren kennt. In diesen Fällen dürfte daher die Reaktion über die Anionen VI verlaufen, an deren reaktionsfähigen Substituenten sich die nucleophilen Agenzien leicht anlagern^{*)}. In unserem Fall ist zu erwarten, daß VI mit Schwefelwasserstoff zur Thiocarboxylverbindung IX reagiert, die – in Analogie zur Verbindung II – unter COS-Abspaltung die S-freie Aminosäure X zurückliefert.

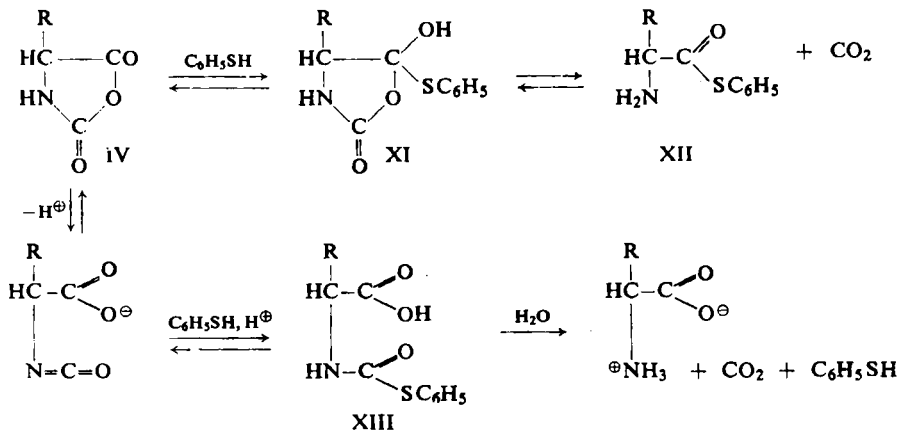
Weitere Anhaltspunkte für diese Vermutung geben die Versuche zur Darstellung von α -Aminoacyl-mercaptanen aus Leuchsschen Körpern und verschiedenen Mercaptanen, besonders Thiophenol⁵⁾. Läßt man unter denselben Bedingungen wie oben das aromatische Mercaptan auf den in Dioxan gelösten Leuchsschen Körper des

^{*)} Auch die basekatalysierte Polymerisation der Leuchsschen Verbindungen wird dort mit den Zwischenprodukten VI erklärt.

⁴⁾ K. D. KOPPLE, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 6442 [1957].

⁵⁾ TH. WIELAND, *Angew. Chem.* **67**, 765 [1955].

Valins bei ca. 10° einwirken, so beobachtet man im Papierchromatogramm von Proben, die nach 30 und 60 Min. entnommen waren, einen stationären Zustand mit etwa 50 % Thiovalin-*S*-phenylester und ebensoviel Valin. Die Aminosäure kann aber, da Wasser völlig ausgeschlossen wurde, nicht von vornherein vorhanden gewesen sein, sondern sie muß sich bei der Vorbereitung zur Papierchromatographie, wobei in Salzsäure aufgenommen wurde, erst gebildet haben. Als Ausgangsverbindung kommt nur der Leuchsche Körper selbst in Betracht, der sich mit der Thioverbindung XII über das Addukt XI im Gleichgewicht befindet. In den zur Analyse des Reaktionsverlaufs angefertigten Papierchromatogrammen, auf denen Proben aus dem Reaktionsansatz in zeitlichen Abständen aufgetragen waren, erkannten wir, daß nach 1 $\frac{1}{2}$ stdg. Reaktionsdauer die Menge des Thiovalin-*S*-phenylesters stark abnahm; nach 24 Stdn. waren nur noch Spuren davon vorhanden. Auf seine Kosten hatte sich eine neue Substanz sehr großen R_F -Wertes (ca. 0.95) gebildet, die auf dem mit Ninhydrin besprühten Chromatogramm erst nach längerem Lagern an der Luft violett zum Vorschein kam. Dieser schreiben wir die Konstitution der *S*-Phenyl-thiourethan-fettsäure (XIII) zu, die nach den oben geschilderten Ansichten durch Anlagerung von Thiophenol an die Isocyanatverbindung VI entstanden wäre und erst durch langsame Hydrolyse in ninhydrinpositives Valin, CO₂ und Thiophenol zerlegt wird.



Wurde der geschilderte Versuch dagegen nicht bei 10°, sondern in Tetrahydrofuran *) bei 0° durchgeführt, so stellte sich nach 2 Stdn. der gleiche stationäre Zustand IV–XI–XII ein, blieb jedoch — im Gegensatz zu oben — erhalten, so daß selbst in 24 Stdn. keine *S*-Phenyl-thiourethan-fettsäure gebildet wurde. Die Ursache hierfür dürfte in der niedrigeren Reaktionstemperatur zu suchen sein.

Das mit Hilfe der papierchromatographischen Analyse wahrscheinlich gemachte Gleichgewicht IV \rightleftharpoons XI \rightleftharpoons XII stellt eine Bestätigung der von uns über den „Bicarbonateneffekt“ entwickelten Vorstellungen dar. Wegen dieses Gleichgewichts ist die Ausbeute an Aminoacyl-mercaptan (XII) mäßig, und seine Isolierung von den Begleitern stellt eine präparative Aufgabe dar, die bisher noch nicht befriedigend gelöst werden konnte.

*) Dioxan: Schmp. +11°.

Auch bei der Umsetzung der Leuchschen Körper mit H_2S dürfte sich zunächst ein analoges Gleichgewicht $IV \rightleftharpoons III \rightleftharpoons II$ einstellen, das jedoch durch das Bestreben zur Bildung des schwerlöslichen, energiearmen Zwitterions Ia irreversibel zum letzteren weiterreagiert. Infolgedessen setzen sich Leuchssche Körper mit H_2S quantitativ um.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Thioglycin: Eine Lösung von 360 mg trockenem Triäthylamin in 30 ccm absol. Dimethylformamid wurde unter Eiskühlung mit gut getrocknetem Schwefelwasserstoff gesättigt. Ohne den Gasstrom zu unterbrechen, ließ man nun 1.52 g (0.015 Mol) *N*-Carboxy-glycin-anhydrid, in 15 ccm Dimethylformamid gelöst, in die grüne Lösung eintropfen. Es wurde noch weitere 2 Stdn. H_2S durch das Reaktionsgemisch geleitet und dieses dann im verschlossenen Kolben über Nacht im Kühlschranks aufbewahrt. Hierbei kristallisierte ein Teil des Reaktionsproduktes aus. Durch Zugabe von ca. 300 ccm absol. Äther wurde die Fällung vervollständigt. Die weiße, krist. Masse wurde abgesaugt, mehrere Male mit absol. Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Ausb. 97 % d. Th. Das Rohprodukt wurde aus Methanol/Wasser umkristallisiert, derart, daß 500 mg in einem Reagenzglas mit 10 ccm Methanol übergossen, das Methanol im Wasserbad zum Sieden gebracht und tropfenweise Wasser zugegeben wurde, bis Lösung eintrat. So wurde das *Thioglycin* frei von Glycin in derben, lanzettförmigen, durchscheinenden Prismen erhalten, die sich oberhalb von 160° kontinuierlich zersetzten. Ausb. 847 mg (62 % d. Th.).

C_2H_5NOS (91.1) Ber. C 26.36 H 5.53 N 15.37 S 35.18
Gef. C 26.06 H 5.66 N 15.10 S 34.84

DL-Thioalanin wurde wie *Thioglycin* mit 94 % Rohausbeute, nach dem Umkristallisieren mit 67 % Ausbeute, erhalten. Schuppige Blättchen, Schmp. 190° (Zers.).

C_3H_7NOS (105.1) Ber. C 34.26 H 6.71 N 13.32 S 30.49
Gef. C 34.46 H 6.80 N 13.29 S 30.10

DL-Thiovalin wurde analog, aber mit der Lösung des Leuchsschen Anhydrids in Tetrahydrofuran, dargestellt. Das mit 98 % Ausbeute erhaltene Kristallinat erwies sich als eine Mischung aus etwa 90 % Thiovalin und 10 % Valin und konnte durch Umkristallisieren nicht gereinigt werden¹⁾.

DL-Phenyl-thioalanin, analog dem Valinderivat hergestellt, entstand praktisch quantitativ, konnte jedoch wegen seiner Zersetzlichkeit nicht umkristallisiert werden.

R_F -Werte der Thioaminosäuren in sek. Butanol/Wasser (4:1)⁶⁾
im Vergleich zu den O-Aminosäuren

	R_F		R_F
Thioglycin	0.15	Glycin	0.06
Thioalanin	0.25	Alanin	0.09
Thiovalin	0.40	Valin	0.16
Thioisoleucin	0.53	Isoleucin	0.26
Thiomethionin	0.42	Methionin	0.19
Phenyl-thioalanin	0.53	Phenylalanin	0.36
Thiotryptophan	0.43	Tryptophan	0.26

⁶⁾ TH. WIELAND, D. SIEBER und W. BARTMANN, Chem. Ber. 87, 1093 [1954].