

# Das Verhalten des $\alpha$ -(2-Methylmercapto-äthyl)-acetessigesters unter den Bedingungen der Schmidt-Reaktion<sup>1</sup>.

Von

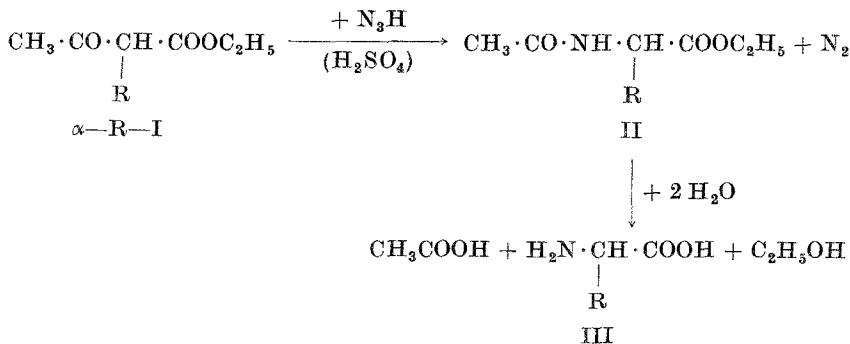
R. Riemschneider und A. Kluge<sup>2</sup>.

Aus der Freien Universität Berlin-Dahlem.

(Eingelangt am 16. März 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 23. April 1953.)

$\alpha$ -(2-Methylmercapto-äthyl)-acetessigester (IV) reagiert mit Stickstoffwasserstoffsäure unter den Bedingungen der Schmidt-Reaktion zum „ $\gamma$ -Methylsulfimino- $\alpha$ -acetylaminobuttersäure-äthylester“ (VII), dessen Verseifung Methioninsulfoxyd (VIII) ergibt.

Bei der Umsetzung von Acetessigester (I),  $\alpha$ -Methyl-I,  $\alpha$ -Benzyl-I und einigen Analogen mit der äquimolaren Menge Stickstoffwasserstoffsäure,  $N_3H$ , in Gegenwart konz. Schwefelsäure entstehen nach K. F. Schmidt<sup>3</sup> in guter Ausbeute acetylierte  $\alpha$ -Aminosäureester (II), die bei Verseifung in die entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren (III) übergehen:

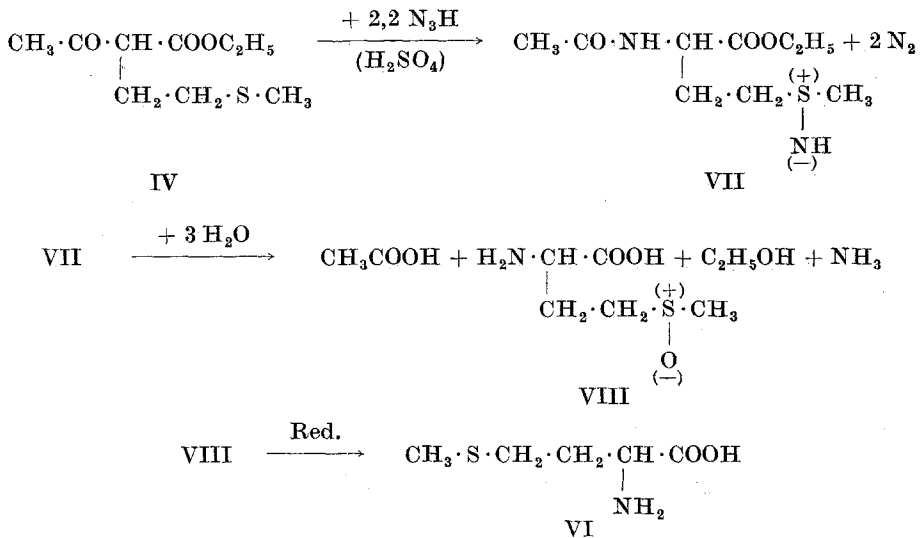


<sup>1</sup> Aminosäuren. Mitteilung III.

<sup>2</sup> Anschrift für den Schriftverkehr: Doz. Dr. R. Riemschneider, Berlin-Charlottenburg 9, Bolivarallee 8.

<sup>3</sup> K. F. Schmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 704 (1924).

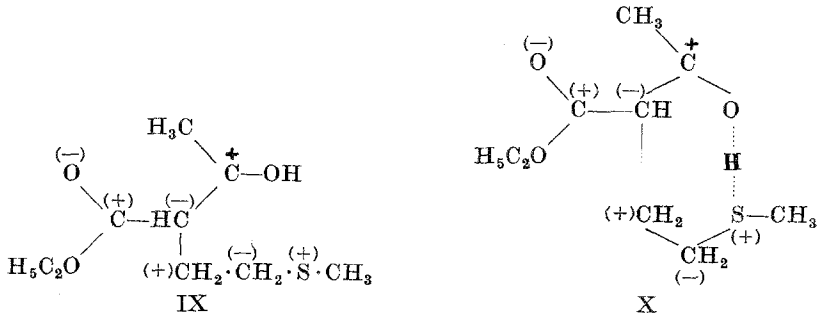
Als wir im Rahmen unserer Untersuchungen über Aminosäuren und Derivate diese Reaktion auf den  $\alpha$ -(2-Methylmercapto-äthyl)-acetessigester (IV = I mit R: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>) ausdehnten, beobachteten wir einen abweichenden Reaktionsverlauf: Bei der Einwirkung von N<sub>3</sub>H auf IV entstand weder der II entsprechende  $\gamma$ -Methylmercapto- $\alpha$ -acetylaminobuttersäureäthylester (V = II mit R: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>), noch das V-Verseifungsprodukt Methionin (VI =  $\gamma$ -Methylmercapto- $\alpha$ -aminobuttersäure). IV verbrauchte mehr N<sub>3</sub>H als die von *Schmidt* untersuchten  $\beta$ -Ketoester. Um IV möglichst quantitativ umzusetzen, waren 2,2 Mol N<sub>3</sub>H erforderlich. Dieses abweichende Verhalten von IV ist darauf zurückzuführen, daß zusätzlich eine Reaktion zwischen N<sub>3</sub>H und dem S-Atom in IV stattfindet. Aus dem Reaktionsprodukt konnten wir nach Verseifung der Reaktionslösung (und Fällung der Schwefelsäure als BaSO<sub>4</sub>) aus der annähernd neutralen wäßrigen Lösung Methioninsulfoxyd (VIII) isolieren (Versuch 2). Die Bildung von VIII wird verständlich, wenn wir annehmen, daß aus IV zunächst der „ $\gamma$ -Methylsulfinimino- $\alpha$ -acetylaminobuttersäureäthylester“ (VII) entsteht, also eine Verbindung



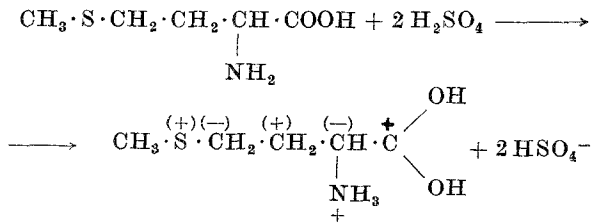
mit der Gruppe  $\overset{+}{\text{S}}-\overset{-}{\text{NH}}$ . Das isolierte Methioninsulfoxyd (VIII) ließ sich mittels Calciumbisulfit glatt zu Methionin (VI) reduzieren<sup>4</sup>, womit die Synthese von VI aus IV doch möglich wurde.

<sup>4</sup> *F. Micheel* und *H. Schmitz* [Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 992 (1939)] fanden, daß Thioäther gegenüber Sulfit beständig sind, so daß sich Thioäthersulfoxyde zu den entsprechenden Thioäthern mittels Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> reduzieren lassen.

Die Reaktionsfähigkeit des S-Atoms in IV gegenüber N<sub>3</sub>H spricht für eine positive Induktion des S-Atoms. Eine solche ist hier möglich, wenn der Ketoester IV unter dem Einfluß der konz. Schwefelsäure Oxycarbonium-Ionen<sup>5</sup> bildet und die so erzeugte Polarität sich über die Molekel fortpflanzt. Die positive Induktion des S-Atoms dürfte noch verstärkt werden durch den auch von der COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-Gruppe ausgehenden induktiven Effekt (vgl. IX = Oxycarbonium-Ion von IV).



Vielleicht liegt IX auch in Form eines Chelatringes X vor, der als inneres Sulfoniumsalz angesehen werden kann. Da das fettgedruckte H mit einem einsamen Elektronenpaar des Schwefels in Beziehung tritt, wurde die positive Induktion des S-Atoms noch verstärkt. Gestützt wird diese Auffassung durch folgende Versuche: Bei der Einwirkung von N<sub>3</sub>H auf den  $\gamma$ -Methylmercapto- $\alpha$ -acetylaminoäthylester (V) sowie auf Methionin (VI) fand unter den Bedingungen der Schmidt-Reaktion ebenfalls eine Umsetzung zwischen N<sub>3</sub>H und dem S-Atom statt, und zwar ließ sich nach Verseifung der Reaktionslösung und Entfernung der Schwefelsäure in beiden Fällen Methioninsulfoxyd (VIII) isolieren (Versuch 3a und b). Auch hier kann, wie am Beispiel des Methionins (VI) gezeigt sei, die Reaktionsfähigkeit des S-Atoms durch positive Induktion bedingt sein:



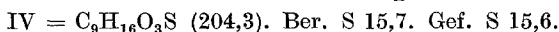
Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind im Gange.

<sup>5</sup> M. S. Newman und H. L. Goldenhorn, J. Amer. Chem. Soc. 70, 317 (1948).

### Experimenteller Teil.

#### *Versuch 1: Herstellung des $\alpha$ -(2-Methylmercapto-äthyl)-acetessigesters (IV).*

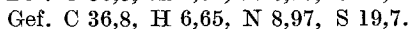
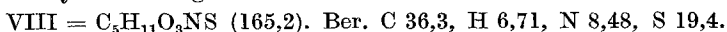
IV ist bereits von *Parrod* und *Rahier*<sup>6</sup> durch Kondensation von Natrium-acetessigester mit 2-Methylmercapto-äthylchlorid in absol. Alkohol dargestellt worden. Wir fanden, daß die Ausbeute an IV höher ist, wenn die Kondensation in Toluol vorgenommen wird. Die erzielte Ausbeute lag bei 64% d. Th. Den von *Parrod* und *Rahier* angegebenen Sdp.<sub>5</sub>: 129° konnten wir nicht bestätigen. Für IV ermittelten wir folgende Siedepunkte: 109 bis 111° bei 3 mm, 118 bis 120° bei 5 mm. —  $n_D^{25}$  von IV: 1,4732.



Das Semicarbazon von IV schmilzt bei 163 bis 165° (Nadeln).

#### *Versuch 2: Einwirkung von $\text{N}_3\text{H}$ auf $\alpha$ -(2-Methylmercapto-äthyl)-acetessigester (IV).*

Eine Lösung von 10,2 g IV (0,05 Mol) in 64,5 cem einer 7,35%igen Lösung von  $\text{N}_3\text{H}$  in Chloroform oder Benzol (4,73 g  $\text{N}_3\text{H}$  = 0,11 Mol) wurde innerhalb 2 Stdn. unter schnellem Rühren bei 6 bis 8° zu 41 g konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getropft und weitere 3½ Stdn. bei 6 bis 10° gerührt, bis die  $\text{N}_2$ -Entwicklung praktisch beendet war (das entwickelte  $\text{N}_2$ -Volumen entsprach 97,5% des aus 0,11 Mol  $\text{N}_3\text{H}$  zu erwartenden Volumens). Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 100 g fein zerstoßenes Eis gegeben, das Lösungsmittel, das noch 4 bis 5% Ausgangsmaterial enthielt, abgetrennt und die auf 200 cem aufgefüllte wäßr. Lösung 4 Stdn. auf dem Dampfbad verseift. Nach Abkühlung auf 75° und Neutralisieren mit einer heißen Lösung von 125 g Barythydrat [ $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ ] in 200 cem Wasser wurde der  $\text{BaSO}_4$ -Niederschlag abgesaugt, 2mal mit je 75 cem heißem Wasser verrührt und die vereinigten Filtrate, die keine  $\text{Ba}^{++}$ - und  $\text{SO}_4^{=}$ -Ionen mehr enthielten, nach Entfärbung mit Tierkohle im Wasserbad unter vermindertem Druck eingeengt. Der klebrig-kristalline, schwach braun gefärbte Rückstand wurde innig mit 250 cem Methylalkohol verrührt und dann 100 cem Aceton zugefügt. Am folgenden Tage wurde die überstehende klare Flüssigkeit abdekantiert und das rohe Methioninsulfoxyd (VIII) aus 20 cem Wasser umkristallisiert. Nach Zusatz von 50 cem Methanol und 200 cem Aceton wurden 5,4 bis 5,8 g VIII vom Schmp. 225°<sup>7</sup> (Zers.) erhalten. Ausbeute 69 bis 74% d. Th. Die Benzoylverbindung von VIII schmolz bei 181 bis 182°.



Schmp. und Eigenschaften unseres VIII-Präparates stimmten mit den Angaben von *Tonnies* und *Kolb*<sup>8</sup>, die VIII aus Methionin durch  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Oxydation hergestellt haben, überein.

#### *Versuch 3: Einwirkung von $\text{N}_3\text{H}$ a) auf $\gamma$ -Methylmercapto- $\alpha$ -acetylaminobuttersäureäthylester (V).*

Eine Lösung von 2,19 g V (0,01 Mol) vom Schmp. 59 bis 60° in 10 g konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde mit 5 cem Chloroform überschichtet, unter starkem

<sup>6</sup> *J. Parrod* und *M. Rahier*, C. r. acad. sci. Paris **224**, 663 (1947).

<sup>7</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>8</sup> *G. Tonnies* und *J. J. Kolb*, J. Biol. Chem. **128**, 399 (1939).

Rühren innerhalb 1 Std. bei 10 bis 12° in 8,9 ccm einer 7,3%igen Lösung von  $N_3H$  in Chloroform (0,645 g  $N_3H = 0,015$  Mol) eingetragen und anschließend zirka 4 Stdn. bis zur Beendigung der  $N_2$ -Entwicklung bei 10 bis 15° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog Vers. 2. Wir erhielten 1,37 g VIII-Rohprodukt vom Schmp. 216° (Zers.) und daraus durch Umkristallisieren aus 4 ccm Wasser, 8 ccm Alkohol und 40 ccm Aceton 1,13 g (68,5% d. Th.) VIII vom Schmp. 223° (Zers.).

b) auf *Methionin* (VI).

1,49 g VI (0,01 Mol) wurden unter Kühlung in 10 g konz.  $H_2SO_4$  gelöst, zu dieser Lösung bei 8 bis 10° unter starkem Rühren innerhalb 1 Std. 21,8 ccm einer 2,96%igen benzolischen  $N_3H$ -Lösung (0,645 g  $N_3H = 0,015$  Mol) zugegeben und bei 8 bis 12° bis zur Beendigung der  $N_2$ -Entwicklung gerührt (4 Stdn.). Aufarbeitung der Reaktionslösung analog Vers. 2. Wir erhielten 1,26 g VIII-Rohprodukt vom Schmp. 223° (Zers.) und daraus durch Umkristallisieren aus 4 ccm Wasser, 7 ccm Alkohol und 35 ccm Aceton 1,09 g VIII (66% d. Th.) vom Schmp. 226° (Zers.).

Herrn Dr. A. Heymons, Berlin, sei für die Förderung dieser Arbeit bestens gedankt.