

47. Hans Plieninger: Die Aufspaltung des γ -Butyrolactons und α -Amino- γ -butyrolactons mit Natriummethylmercaptid bzw. -selenid. Eine Synthese des Methionins.

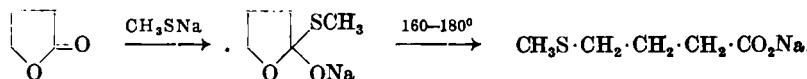
[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.G., Ludwigshafen.]
(Eingegangen am 23. Januar 1950.)

Die Aufspaltung von γ -Lactonen mit Alkylmercaptiden führt zu γ -alkylmercapto-buttersäuren Salzen. Die Reaktion kann auf α -Amino- γ -lactone ausgedehnt werden; man erhält im Falle des α -Amino- γ -butyrolactons mit Natriummethylmercaptid Methionin-natrium.

Es sollte versucht werden, ob die Aufspaltung von γ -Lactonen mit Alkoholaten, die beim Butyrolacton mit Natriumäthylat zu γ -äthoxy-buttersäurem Natrium führt¹), sich auch mit Mercaptiden durchführen lässt. Die gleiche Aufspaltung sollte beim α -Amino- γ -butyrolacton mit Natriummethylmercaptid zum Natrium-Salz des Methionins führen.

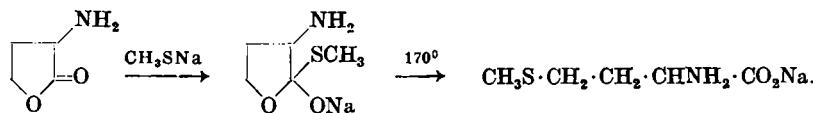
Bekannt war, daß Butyrolacton durch Erhitzen mit Natriumsulfid in Di-propylthioäther- γ , γ '-dicarbonsäure (Thiodibuttersäure) umgewandelt²⁾ wird. Wir fanden, daß sich bei der Einwirkung von Natriummethylmercaptid auf γ -Butyrolacton in neutralem Medium (Toluol oder Benzol) ein Additionsprodukt bildet, das durch Wasser wieder in seine Komponenten gespalten wird. Erhitzt man das Anlagerungsprodukt auf 160–180°, so tritt Umlagerung zu γ -methylmercapto-buttersäurem Natrium ein.

Vielleicht darf man die folgende Formulierung annehmen:



Natriummethylmercaptid wurde auf zweierlei Weise hergestellt (s. Beschreibung der Versuche).

Wird Natriummethylmercaptid in Toluol mit der berechneten Menge α -Amino- γ -butyrolacton umgesetzt, so entsteht ebenfalls in erster Reaktion ein durch Wasser noch spaltbares Additionsprodukt. Beim längeren Erhitzen lagert sich dieses in γ -methylmercapto- α -amino-buttersäures Natrium um.



Auf diese Weise erhält man mit etwa 50% Ausbeute Methionin aus Amino-butyrolacton.

Eine Synthese des Methionins aus γ -Butyrolacton ist bereits beschrieben³). Sie ist bis zum Aminobutyrolacton ähnlich wie die hier beschriebene, von da

¹⁾ R. Fittig u. K. T. Ströme, A. 267, 192 [1890].

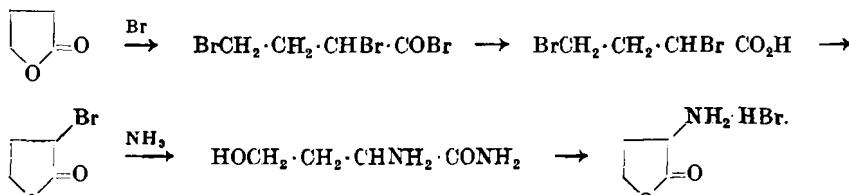
²⁾ I.G. Farben-Industrie A.G., Dtsch. Reichs-Pat. 759483.

³⁾ I. E. Livak, E. C. Britton, I. C. Vander Weele u. M. F. Murray, Journ. Amer. chem. Soc. 67, 2218 [1945].

an aber vollständig verschieden. Da sich unser Verfahren zur Gewinnung des Aminobutyrolactons wesentlich von dem der amerikanischen Autoren unterscheidet, sei es kurz erwähnt.

Butyrolacton wird mit Brom in Gegenwart von rotem Phosphor in α - γ -Dibrom-buttersäurebromid verwandelt. Dieses wird mit Wasser in die Säure übergeführt, aus der man durch Verkochen mit Wasser oder Destillation im Vakuum α -Brom-butyrolacton in ausgezeichneter Ausbeute erhält.

Dieses setzt man mit Ammoniak-Lösung zu dem nicht näher identifizierten γ -Oxy- α -amino-buttersäureamid um. Durch Verseifen mit Ätzkalk kommt man zum Calcium-Salz, welches mit Schwefelsäure zerlegt wird.



Auf diesem Weg erhält man das Aminobutyrolacton-hydrobromid in einer Ausbeute von 60 % aus Butyrolacton, welches neuerdings nach dem „Reppen-Verfahren“ technisch gut zugänglich ist.

Die Umsetzung zur freien Base erfolgt mit sehr guter Ausbeute nach dem Verfahren von B. Hillmann⁴⁾ durch Umsatz des Hydrobromids mit Ammoniak in Chloroform oder Methylenechlorid. Wir machten die Beobachtung, daß sich ein ganz scharf getrocknetes Salz bedeutend schlechter umsetzt als ein schwach alkoholfeuchtes Material. Die freie Base wurde zuerst von E. Fischer⁵⁾ hergestellt; sie ist außerordentlich unbeständig und wandelt sich bei Zimmertemperatur schon in kurzer Zeit in das entsprechende Diketopiperazin um. Durch starke Kühlung kann diese Dimerisierung jedoch gut auf längere Zeit unterbunden werden.

Setzt man die Aminobutyrolacton-Base mit Natriummethylselenid um, so erhält man in guter Ausbeute das Selen-Analoge des Methionins. Es wurde auch versucht, ob sich durch eine ähnliche Aufspaltung des Lactonrings auch eine C-C-Bindung herstellen läßt. Die Versuche, Butyrolacton mit Natrium-malonester, Natriumacetessigester oder Natriumacetylid umzusetzen, führten zu keinen definierbaren Produkten.

Beschreibung der Versuche.

Natriummethylmercaptid: A) 23 g Natrium werden mit 500 ccm Methanol in Natriummethylat verwandelt. Durch Einleiten von 1.2 Mol Methylmercaptan erhält man eine Mercaptid-Lösung, die unter Luftabschluß längere Zeit haltbar ist. Diese Lösung wird auf 250 ccm eingedampft, wobei etwas Mercaptan ausgetrieben wird. Nun wird nach und nach mit insgesamt 800 ccm Toluol versetzt und so lange destilliert, bis der Siedepunkt des reinen Toluols erreicht ist.

⁴⁾ Ztschr. Naturforsch. 1, 682 [1946].

⁵⁾ E. Fischer u. H. Blumenthal, B. 40, 111 [1907].

Das Natriummethylmercaptid scheidet sich als feine Krystallmasse ab; die Krystalle enthalten noch Methanol.

CH_3SNa (67.1) Ber. C 17.14 H 4.29 S 45.70 Na 32.80

Gef. C 16.94 H 5.00 S 41.50 Na 34.16 (getr. Präp.).

B) In 300 ccm flüssiges Ammoniak wird ein Mol flüssiges Methylmercaptan eingebracht; zu der Lösung gibt man nach und nach 23 g Natrium in Scheiben. Das Natrium löst sich mit blauer Farbe, die jedoch bald verschwindet. Es wird mit 200 ccm Toluol versetzt und das Ammoniak verdampft; das zurückbleibende Produkt ist amorph.

CH_3SNa (67.1) Ber. C 17.14 H 4.29 S 45.70 Na 32.80

Gef. C 16.68 H 4.62 S 45.00 Na 30.81.

γ -Methylmercapto-buttersäure: 1 Mol trockenes Natriummethylmercaptid wird in Toluol aufgeschlämmt und 1 Mol Butyrolacton bei 30–40° eingetragen. Die Masse ballt sich zusammen, wird schmierig und dann wieder fest (Additionsprodukt).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{SNa}$ (156.1) Ber. C 38.45 H 5.26 Na 14.70 Gef. C 38.25 H 5.76 Na 17.11.

Das Toluol wird abdestilliert und die zurückgebliebene Masse 30 Min. auf 165° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Schmelze in Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers bleibt ein Öl zurück, das bei 127–129°/5 Torr destilliert; Ausb. an γ -Methylmercapto-buttersäure 50% d. Theorie.

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ (134.1) Ber. C 44.75 H 7.47 Gef. C 45.50 H 7.62.

γ -Methylmercapto- α -amino-buttersäure (Methionin): In eine Suspension von 75 g Natriummethylmercaptid in 500 ccm Toluol lässt man bei 40° 110 g Amino-butyrolacton einlaufen. Die Temperatur steigt auf 60–70° an und das Reaktionsgemisch ballt sich zu einer zähen Masse zusammen, die nach einiger Zeit fest wird (Additionsprodukt).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NSNa}$ (171.1) Ber. C 35.01 H 5.85 Na 13.45

Gef. C 36.84 H 6.19 Na 14.03.

Die Verbindung ist außerordentlich hygroskopisch und zerfällt beim Ansäuern in die Komponenten.

Bei 160–170° verflüssigt sie sich. Man hält 1 Stde. auf 160° und vertreibt das restliche Toluol mit Stickstoff. Die feste gläserne Masse wird in 100 ccm H_2O gelöst und mit Eisessig auf pH 7 gebracht. Es fällt sofort Methionin aus; die Fällung wird durch Zugabe von 200 ccm Alkohol vervollständigt. Ausb. 70 g; Schmp. 270° (Zers.).

α - γ -Dibrom-buttersäurebromid: 100 g Butyrolacton und 13.6 g roter Phosphor werden unter starker Kühlung bei 20–30° mit 190 g Brom unter Rühren behandelt. Die Reaktion klingt jetzt ab und man heizt auf 70° auf. Bei dieser Temperatur lässt man weitere 195 g Brom einlaufen, wobei sich die Temperatur auf 70° hält. Schließlich wird 3 Stdn. bei 80° stehen gelassen und mit Luft überschüss. Bromwasserstoff vertrieben; Ausb. 345 g.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{OBr}_3$ (308.7) Ber. Br 77.53 Gef. Br 77.80.

α -Brom-butyrolacton: a) 345 g Dibrombuttersäurebromid werden mit 25 ccm Wasser bei 80° unter starkem Rühren vorsichtig versetzt. Die Bromwasserstoff-Entwicklung kann sehr heftig werden. Die erhaltene Dibrombuttersäure wird i. Vak. auf 130–140° erhitzt, wobei sich Bromwasserstoff abspaltet. Nach 3 Stdn. ist die Gasentwicklung zu Ende und man destilliert das Brombutyrolacton i. Vak. ab. Sdp.₂₀ 130–135°, d_{20} 1.825; Ausb. 94% d. Theorie.

b) Die aus dem Säurebromid erhaltene Dibrombuttersäure wird mit 300 ccm Wasser 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Methylenchlorid ausgeschüttet. Nach dem Verdampfen des Methylenchlorids bleibt α -Brom-butyrolacton in 94-proz. Ausbeute zurück; d_{20} 1.826.

α -Amino-butyrolacton-hydrobromid: 200 g Brombutyrolacton werden in 1.2 l 30-proz. Ammoniakwasser aufgelöst und 24 Stdn. bei 20–30° stehengelassen. Nun wird mit 140 g Calciumhydroxyd versetzt und das Ammoniak vollständig ausgetrieben. Die Lösung wird mit Schwefelsäure derart angesäuert, daß weder überschüssige Ca- noch SO_4 -Ionen vorhanden sind. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und das zurückgebliebene Krystallisat mit 200 ccm Alkohol angerieben. Es werden 130–140 g α -Amino-butyrolacton-hydrobromid erhalten; Schmp. 218°.

γ -Methylseleno- α -amino-buttersäure: In eine Suspension von 34 g Natrium-methylselenid in 150 ccm Toluol werden bei 30° 30 g Aminobutyrolacton einge-tragen. Nach Abklingen der ersten Reaktion wird 30 Min. auf 160° erhitzt, nach dem Abkühlen in 50 ccm Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Das „Selenmethionin“ fällt in feinen Krystalschuppen aus; Ausb. 19 g. Aus Methanol + Wasser umkristallisiert: Schmp. 164° (Zers.).

$C_6H_{11}O_2NSe$ (196.3) Ber. C 31.05 H 5.60 N 7.14 Gef. C 30.68 H 5.65 N 7.06.

γ -Äthylmercapto- α -amino-buttersäure: Das Äthylhomologe des Methionins wurde genau wie das Methionin aus Natriumäthylmercaptid und Aminobutyrolacton hergestellt; Schmp. 257° (Zers.).

48. Hans Plieninger: Eine Synthese des Tryptophans.

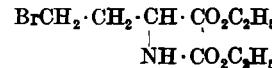
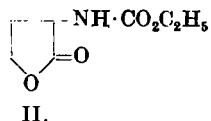
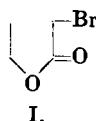
[Aus dem Forschungslaboratorium der Knoll A.-G., Ludwigshafen.]

(Eingegangen am 23. Januar 1950.)

Es wird ein Verfahren beschrieben, *d,l*-Tryptophan aus Butyrolacton über das α -Amino- γ -butyrolacton herzustellen.

Es gibt eine Reihe guter Synthesen für Tryptophan, die einerseits vom Indol (bzw. Gramin¹) ausgehen, andererseits Acrolein als Ausgangsstoff haben²). Wir gingen vom α -Brom- γ -butyrolacton (I) aus, das aus γ -Butyrolacton gut zugänglich ist³).

α -Brom-butyrolacton (I) wird mit Ammoniak behandelt und das Reaktionsprodukt in alkalischem Medium mit Chlorkohlensäureester umgesetzt. Beim Ansäuern erhält man in guter Ausbeute α -Carbäthoxyamino-butyrolacton (II). Durch Einwirkung von alkoholischer Bromwasserstoffssäure wird daraus γ -Brom- α -carbäthoxyamino-buttersäureäthylester (III) erhalten. Eine ähnliche Aufspaltung ist bereits beim Benzoylamino-butyrolacton beschrieben⁴); sie ist jedoch beim vorliegenden Urethan bedeutend einfacher und mit besseren Ausbeuten durchzuführen.



III.

Der Halogenester III lässt sich durch Einwirkung von Natriumacetessigester in α -Acetyl- α '-carbäthoxyamino-adipinsäureester (IV) verwandeln, der ein nicht destillierbares Öl darstellt. Behandelt man diesen Ester mit einer Phenyl-diazoniumchlorid-Lösung, so erhält man nach F. Japp und R. Klinge-

¹⁾ N. F. Albertson u. B. F. Tullar sowie H. R. Snyder u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. **66**, 350 [1944], **67**, 36 [1945], **67**, 502 [1945], **68**, 2105 [1946].

²⁾ O. A. Moe u. D. T. Warner, Journ. Amer. chem. Soc. **70**, 2763 [1948].

³⁾ I. E. Livak, E. C. Britton, J. C. Vander Weele u. M. F. Murray, Journ. Amer. chem. Soc. **67**, 2218 [1945]; vergl. die vorstehende Arbeit.

⁴⁾ H. R. Snyder, J. H. Andreen, G. W. Cannon u. C. F. Peters, Journ. Amer. chem. Soc. **64**, 2082 [1942].