

aus Methanol weiter umkristallisiert werden. Ausb. etwa 20 g farblose Nadeln vom Schmp. 250–252°.

$C_{10}H_{12}N_4O_2$ (220.2) Ber. C 54.54 H 5.49 Gef. C 54.65 H 5.67

Die Verbindung ließ sich in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat nicht zu dem oben angeführten, in Lauge unlöslichen 8-Crotyl-coffein methylieren. Die Stellung des Crotylrestes ist daher fraglich. Eine Klärung dieser Frage liegt jedoch nicht im Aufgabenbereich unseres Laboratoriums.

KARL-DIETRICH GUNDERMANN und RAINER THOMAS

Über Mercapto-acrylsäure-Derivate, VI¹⁾

Die Dimerisierung von α -Methylmercapto-acrylsäureester zu α,α' -Bis-methylmercapto- α,β -dihydro-muconsäureester. Ein neues Isomeres des Methionins

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster (Westf.)

(Eingegangen am 24. Februar 1959)

α -Methylmercapto-acrylsäure-methylester läßt sich bei Temperaturen von 100–150° in ein Dimeres umwandeln, dem auf Grund der sauren Hydrolyse zu α -Keto- α' -methylmercapto-adipinsäure, der alkalischen Hydrolyse zu α -Methylmercapto-muconsäure und der entschwefelnden Hydrierung zu Adipinsäure-diester die Struktur eines α,α' -Bis-methylmercapto-dihydromuconsäureesters zukommt. Ein neues Isomeres des Methionins, α -Methylmercapto- β -amino-buttersäure, wird durch Addition von Ammoniak an α -Methylmercapto-crotonsäure-methylester dargestellt.

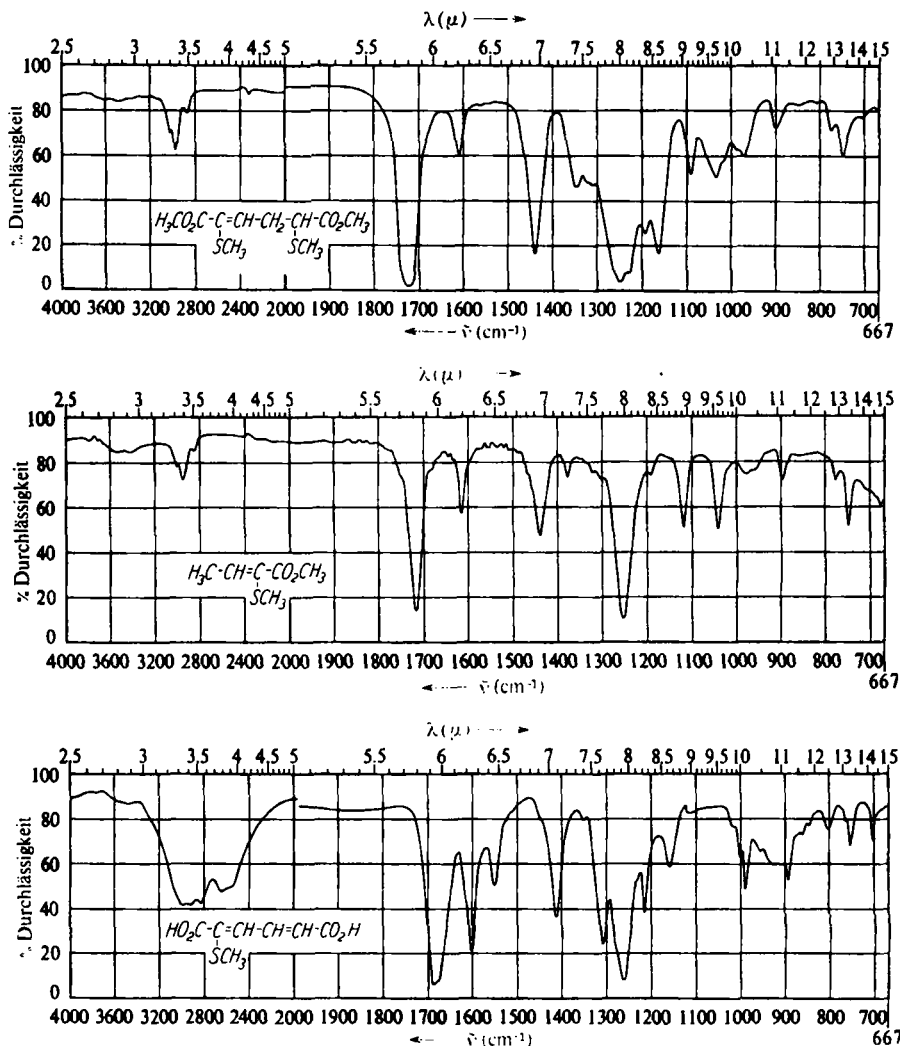
Im Gegensatz zu den α -Alkylmercapto-acrylnitrilen, die sich bei Raumtemperatur spontan zu 1.2-Bis-alkylmercapto-cyclobutan-dicarbonsäure-(1.2)-dinitrilen reversibel dimerisieren¹⁾, ergeben die entsprechenden α -Alkylmercapto-acrylsäureester²⁾ unter gleichen Bedingungen sehr rasch glasartige Polymere. Schon bei der Darstellung der α,β -Bis-methylmercapto-acrylsäureester²⁾ war jedoch in geringer Ausbeute ein Produkt beobachtet worden, welches nach Analyse und Mol.-Gewicht ein Dimeres des α -Methylmercapto-acrylsäure-methylesters darstellte. Dieses Dimeres konnte in ca. 55-proz. Ausb. erhalten werden, wenn frisch dest. α -Methylmercapto-acrylsäure-methylester (I) ohne Lösungsmittel 15 Stdn. auf 150° erhitzt wurde oder, einfacher und mit relativ erhöhter Ausbeute, wenn man α -Chlor- β -methylmercapto-propionsäure-methylester mit 1 Mol. Kaliumbromid und 1 Mol. Chinolin ca. 8 Stdn. in Dimethylformamid bei 100° umsetzte.

Dimerer α -Methylmercapto-acrylsäureester enthält noch eine reaktionsfähige C=C-Doppelbindung, wie aus der Addition von Benzylmercaptan sowie aus dem

¹⁾ V. Mitteil.: K.-D. GUNDERMANN und R. HUCHTING, Chem. Ber. **92**, 415 [1959].

²⁾ K.-D. GUNDERMANN und R. THOMAS, Chem. Ber. **91**, 1330 [1958].

IR-Spektrum (Abbild. 1) hervorgeht, in welchem bei $\sim 1600/\text{cm}$ eine Bande auftritt, die in ihrer Intensität der entsprechenden $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungsbande des α -Methylmercapto-crotonsäureesters VIII (vgl. Abbild. 2) vergleichbar ist.



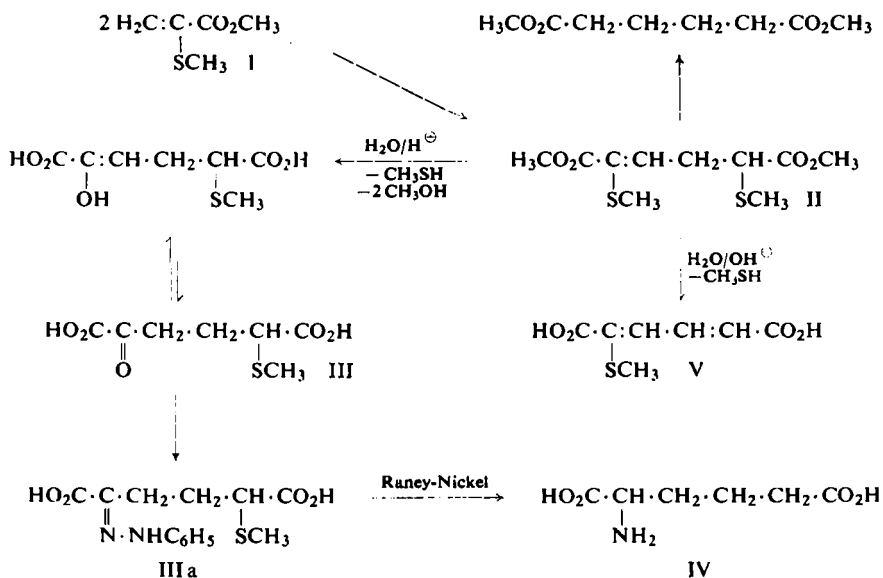
Abbild. 1–3. IR-Spektren von

- 1 (oben). α,α' -Bis-methylmercapto- α,β -dihydro-muonsäure-dimethylester (II), gemessen in Substanz, Schichtdicke 0.003 mm
- 2 (Mitte). α -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (VIII), gemessen wie II
- 3 (unten). α -Methylmercapto-muonsäure (V), gemessen in KBr

Saure Hydrolyse des Dimeren führte unter Abspaltung von Methylmercaptan zu α -Keto- α' -methylmercapto-adipinsäure (III), die in ca. 57-proz. Ausbeute als Phenylhydrazon isoliert wurde. Das Phenylhydrazon IIIa ergab bei der reduzierenden Ent-

schwefelung mit Raney-Nickel α -Amino-adipinsäure (IV), womit seine Struktur sichergestellt war.

Durch Einwirkung von starkem Alkali auf dimeren α -Methylmercapto-acrylsäure-ester bei 100° erhielt man das Natriumsalz einer α -Methylmercapto-muconsäure (V), die sich beim Ansäuern in 50-proz. Ausbeute in leuchtend gelben Prismen abschied (Absorptionsmaximum der Säure bei 310 m μ).



Hieraus sowie aus Analyse, Mol.-Gewicht, Äquiv.-Gewicht und IR-Spektrum (vgl. Abbild. 3: im Vergleich zu II relativ intensive C=C-Doppelbindungsbande bei 1600/cm; C=O-Valenzschwingung durch Konjugation nach 1670–1690/cm verschoben), schließlich aus der reduzierenden Entschwefelung zu Adipinsäure ergibt sich die Konstitution V.

Die von A. LAPWORTH³⁾ dargestellte α -Hydroxy-muconsäure wird ebenfalls als gelbe kristalline Substanz beschrieben.

Die reduzierende Entschwefelung des dimeren α -Methylmercapto-acrylsäureesters (II) führte in 70-proz. Ausbeute zu Adipinsäurediester.

Der relativ glatt erfolgende Übergang von II in Adipinsäure- und Muconsäure-Derivate beweist eine unverzweigte Kette von 6 C-Atomen in II, welches durch „Kopf-Kopf“-Dimerisierung von I entstanden sein muß. Die Lage der C=C-Doppelbindung ergibt sich vor allem aus der Bildung von III bei der sauren Hydrolyse: eine der Methylmercaptogruppen muß an einer Doppelbindung sitzen, um hydrolytisch abgespalten werden zu können (vgl. S. RUHEMANN und H. E. STAPLETON⁴⁾); außerdem findet sich im IR-Spektrum von II bei genügender Verdünnung im Gebiet der C=O-Valenzschwingung eine Aufspaltung der C=O-Bande; von den beiden Frequenzen

³⁾ J. chem. Soc. [London] 79, 1265 [1901].

⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 77, 1179 [1900].

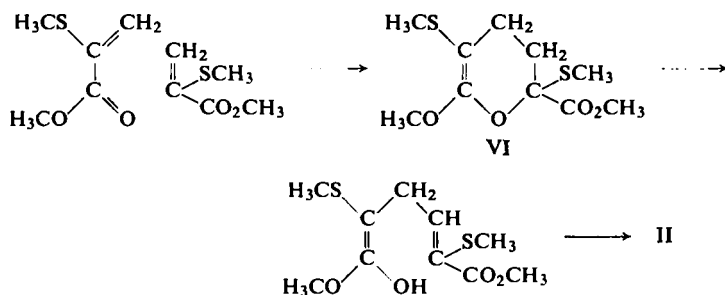
ist eine (1720/cm) einem α,β -ungesättigten Ester und eine (1740/cm) einem gesättigten Ester zuzuordnen⁵⁾.

Damit erscheint für dimeren α -Methylmercapto-acrylsäure-methylester die Struktur II eines α,α' -Bis-methylmercapto- α,β -dihydro-muconsäure-esters bewiesen, wobei die sterischen Verhältnisse noch untersucht werden müßten.

Aus der Literatur ist bisher nur ein weiteres Beispiel für die Dimerisierung einfacher Acrylsäurederivate zu Dihydro-muconsäurederivaten bekannt. So wurde α,α' -Dimethyl-dihydro-muconsäureester (dimerer Methacrylsäureester) von R. A. JACOBSON⁶⁾ aus dem Monomeren durch Erhitzen auf 350° in Gegenwart bestimmter Katalysatoren (Silicagel, gemischt mit Thorium-, Kupfer- oder Uran-oxyd) erhalten, und J. W. C. CRAWFORD⁷⁾ beobachtete ebenfalls — in ca. 1-proz. Ausb. — dieses Dimere des Methacrylsäureesters als Nebenprodukt bei der Darstellung von Methacrylsäureester aus Aceton-cyanhydrin; der letztgenannte Autor konnte α,α' -Dimethyl-dihydro-muconsäure in ca. 10–15-proz. Ausb. durch 12stdg. Erhitzen von Methacrylsäureamid auf 130° in konz. Schwefelsäure in Gegenwart von Kupfer gewinnen.

Die schon bei den α -Alkylmercapto-acrylnitrilen¹⁾ beobachtete auffallende Dimerisierungstendenz tritt offenbar auch bei den α -Alkylmercapto-acrylsäureestern so ausgeprägt, wenn auch zu anderen Endprodukten führend, auf, daß die Bildung von II unter ungleich milderen Bedingungen und mit erheblich besserer Ausbeute erfolgt als die des dimeren Methacrylesters.

Vor allem die Tatsache, daß sich die Bildung von II aus I ohne erkennbare katalyt. Einflüsse vollzieht, legt den Gedanken nahe, daß die Dimerisierung von I nach Art einer Diensynthese erfolgt (vgl. hierzu den von E. C. COYNER und W. S. HILLMAN⁸⁾ diskutierten Mechanismus der Dimerisierung des Acroleins). Das dabei zunächst entstehende Dihydro-pyanderivat VI müßte sich dann leicht zu II isomerisieren:



In diesem Zusammenhang sei an die lange bekannte Ring-Ketten-Tautomerie zwischen Lactonen und γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren⁹⁾ erinnert. Es erscheint von Interesse zu untersuchen, ob sich α -Alkoxy-dihydropyrane vom Typ VI, die cyclische Keten-acetale darstellen, synthetisieren und leicht zu Estern isomerisieren lassen.

⁵⁾ Privatmittel. von Hrn. Dr. W. BRUEGEL, Badische Anilin- & Soda-Fabrik, Ludwigs-hafen; wir sind Hrn. Dr. BRUEGEL hierfür sehr zu Dank verpflichtet.

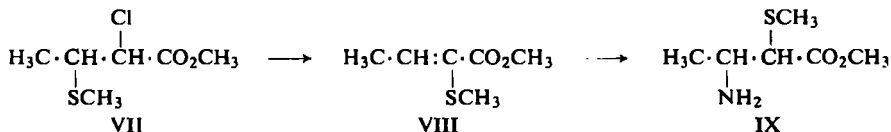
⁶⁾ Amer. Pat. 2244645, Erf. R. A. JACOBSON (to E. I. du Pont de Nemours & Co.); zit. nach C. A. 1941, 5518.

⁷⁾ J. Soc. chem. Ind. 66, 155 [1947]; C. A. 1947, 7375.

⁸⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 324 [1949].

⁹⁾ R. P. Linstead und H. N. Rydon, J. chem. Soc. [London] 1933, 580.

Aus Vergleichsgründen wurde α -Methylmercapto-crotonsäure-methylester (VIII) in 75–77-proz. Ausb. durch Umsetzung von α -Chlor- β -methylmercapto-buttersäure-ester (VII) (erhalten aus Crotonsäureester und Methylschwefelchlorid) mit Kaliumbromid und Triäthylamin in Dimethylformamid²⁾ dargestellt. Umsetzung von VIII mit flüssigem Ammoniak bei Raumtemperatur ergab in guter Ausbeute α -Methylmercapto- β -amino-buttersäure (IX), ein neues Isomeres des Methionins¹⁰⁾. IX wurde mit Raney-Nickel zu β -Amino-buttersäure entschwefelt.



Für das Umsetzungsprodukt von Methylschwefelchlorid mit Crotonsäure-methylester wurde in Analogie zu der entsprechenden Reaktion der Acrylsäure-ester (vgl. I. c.²⁾) die Konstitution VII angenommen; außerdem macht der Ester VII aus angesäuerter KJ-Lösung in Dimethylformamid Jod frei, was für α -ständiges Halogen spricht¹¹⁾.

Die Infrarot-Spektren wurden mit einem Herrn Prof. Dr. MICHEEL von der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT zur Verfügung gestellten Perkin-Elmer-Infrarot-Spektrographen durch Herrn Dipl.-Chem. A. FROWEIN aufgenommen, wofür wir sehr zu Dank verpflichtet sind. — Dem MINISTERIUM FÜR WIRTSCHAFT UND VERKEHR DES LANDES NORDRHEIN-WESTFALEN und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir sehr für die Förderung dieser Arbeit. — Den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS AG., den FARBENFABRIKEN BAYER AG., Leverkusen, und den FARBERWERKEN HOECHST AG. sind wir sehr verbunden für die freundliche Überlassung von Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α,α' -Bis-methylmercapto- α,β -dihydro-muconsäure-dimethylester (II)

a) 22.1 g frisch dest. α -Methylmercapto-acrylsäure-methylester (I) wurden 15 Stdn. auf 150° erhitzt und das entstandene rotbraune Öl i. Hochvak. fraktioniert. II ging bei 135 bis 145°/0.02 Torr über, Ausb. 12.5 g (56 % d. Th., bez. auf I, ca. 38 % d. Th., bez. auf α -Chlor- β -methylmercapto-propionsäure-methylester; vgl. I. c.²⁾).

Zur Analyse wurde 2mal rektifiziert: Hellgelbes, dickes Öl von methylmercaptanähnlichem Geruch, mischbar mit allen üblichen Lösungsmitteln. Sdp._{0.2} 142–144°, n_D^{20} 1.5304, IR-Spektrum s. Abbild. I.

C₁₀H₁₆O₄S₂ (264.3) Ber. C 45.43 H 6.10 S 24.26

Gef. C 45.52 H 6.17 S 23.75 Mol.-Gew. 266 (nach RAST in Campher)

b) 42.2 g α -Chlor- β -methylmercapto-propionsäure-methylester²⁾ wurden mit 32.6 g feingepulvertem Kaliumbromid, 48 g Chinolin und 180 g Dimethylformamid 8 Stdn. unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten goß man in 650 ccm Wasser, säuerte vor-

¹⁰⁾ β -Methionin (β -Amino- γ -methylmercapto-buttersäure) wurde von L. BIRKOFER und I. HARTWIG dargestellt; Chem. Ber. 87, 1189 [1954].

¹¹⁾ N. H. CROMWELL und R. A. WANKEL, J. Amer. chem. Soc. 70, 1320 [1948]; K.-D. GUNDERMANN und G. HOLTMANN, Chem. Ber. 91, 160 [1957].

sichtig an und ätherte aus. Der Rückstand der mit Natriumsulfat getrockneten Ätherauszüge ergab bei der Fraktionierung zunächst i. Wasserstrahlvak., danach i. Hochvak. 7.0 g (21 % d. Th.) monomeren α -Methylmercapto-acrylsäure-methylester (I) (Sdp.₁₂ 78°) und 18.3 g (55 % d. Th.) II, Sdp._{0.2} 140–145°.

Adipinsäure-dimethylester aus II: Die Lösung von 10 g II in 50 ccm Methanol wurde unter Rühren zu ca. 50 g frisch aus 125 g Raney-Legierung vorbereitetem Raney-Nickel in 200 ccm Methanol gegeben, wobei die Mischung zum Sieden kam. Man rührte noch 4 Stdn. rückfließend auf dem Dampfbad, filtrierte und isolierte den entstandenen *Adipinsäure-dimethylester* durch frakt. Destillation. Ausb. 4.8 g (74 % d. Th.), Sdp.₁₂ 108–110°, n_D^{20} 1.4260. Weitere Identifizierung durch IR-Spektrum und Verseifung zu *Adipinsäure*.

α -Keto- α -methylmercapto-adipinsäure-phenylhydrazon (IIIa): 10 g II wurden mit 25 ccm konz. Salzsäure und 20 ccm Eisessig 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei Methylmercaptan entwich. Man dampfte die tiefbraune Lösung i. Vak. zum Sirup ein, nahm in 25 ccm Wasser auf, filtrierte von unlösl. Harzen ab und versetzte das Filtrat mit einer Lösung von 9 g Phenylhydrazin-hydrochlorid in 90 ccm Wasser. III a schied sich zunächst ölig, jedoch bald krist. ab. Ausb. 4.2 g (57 % d. Th.). Aus Wasser (unter Zusatz von Kohle) gelbliche Prismen vom Schmp. 145° (Zers.).

C₁₃H₁₆N₂O₄S (296.3) Ber. C 52.69 H 5.44 N 9.45 S 10.82 Äquiv.-Gew. 148.1

Gef. C 53.20 H 5.60 N 9.24 S 10.30 Äquiv.-Gew. 144

α -Amino-adipinsäure (IV): 1.3 g IIIa wurden in Wasser gelöst, die Lösung mit NaHCO₃ neutralisiert und mit ca. 7 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel (aus 15 g Legierung) 4 Stdn. unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Man filtrierte vom Ni ab, ätherte *Anilin* aus und isolierte 0.56 g (80 % d. Th.) α -Amino-adipinsäure (IV) mittels Kationenaustauschers. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Material¹²⁾ 205–207° (korr.). Weitere Identifizierung durch papierchromatographischen Vergleich.

α -Methylmercapto-muconsäure (V): 6.5 g II wurden mit 20 ccm 50-proz. wäbr. Natronlauge auf dem Dampfbad erwärmt, bis eine dunkelbraune, homogene Lösung entstanden war (ca. 10 Min.). Man verdünnte mit Wasser auf 100 ccm und säuerte vorsichtig mit Salzsäure an, wobei reichlich *Methylmercaptan* frei wurde. V schied sich in gelben Prismen ab; Ausb. 2.3 g (50.3 % d. Th.). Nach Umkrist. aus wenig Methanol unter Zusatz von Kohle Schmp. 233° (Zers.), Linstrøm-Block. IR-Spektrum vgl. Abbild. 3. Schwer lösl. in kaltem, mäßig in heißem Wasser, leicht lösl. in den heißen Alkoholen.

C₇H₈O₄S (188.2) Ber. C 44.67 H 4.28 S 17.04 Äquiv.-Gew. 94.1

Gef. C 44.51 H 4.23 S 17.19 Äquiv.-Gew. 95.0

Adipinsäure aus V: 1.9 g V neutralisierte man in 50 ccm Wasser mit NaHCO₃ und erhitzte die Lösung 4 Stdn. mit ca. 12 g frisch vorbereitetem Raney-Nickel (aus 25 g Legierung) auf dem Dampfbad. Man filtrierte vom Nickel ab, säuerte mit Salzsäure an und dampfte i. Vak. zur Trockne. Aus dem Rückstand wurde die entstandene *Adipinsäure* mit heißem Essigester extrahiert, Ausb. 1.15 g (88 % d. Th.) vom Schmp. und Misch-Schmp. 150°.

α -Chlor- β -methylmercapto-buttersäure-methylester (VII): Die Lösung von 17 g *Crotonsäure-methylester* in 60 ccm absol. Äther wurde unter Rühren tropfenweise mit 15.4 g frisch dest. *Methylschwefelchlorid*¹³⁾ bei –5 bis –10° versetzt. Es trat bald Entfärbung ein. Am andern Morgen wurde der Äther abdestilliert und VII durch fraktionierte Destillation bei

¹²⁾ S. P. L. SØRENSEN, C. R. Trav. Lab. Carlsberg 6, 1 [1903–1906]; C. 1903 II, 33.

¹³⁾ H. BRINTZINGER und M. LANGHECK, Chem. Ber. 87, 325 [1954].

103—108°/15 Torr isoliert; Ausb. 18.0 g (58 % d. Th.). Zur Analyse wurde 2mal rektifiziert. Sdp.₁₁ 98—99°, n_D^{20} 1.4865.

$C_6H_5ClO_2S$ (182.7) Ber. C 39.44 H 6.07 Cl 19.41 S 17.55

Gef. C 39.70 H 5.70 Cl 19.31 S 17.48

α-Methylmercapto-crotonsäure-methylester (VIII): 20 g VII wurden mit 14.5 g feingepulvertem KBr, 16.8 g = 23 ccm Triäthylamin und 80 ccm Dimethylformamid 3 Stdn. unter Rühren auf dem Dampfbad erhitzt. Man goß in 320 ccm Wasser, säuerte vorsichtig an und ätherte gründlich aus. Die vereinigten Ätherextrakte wurden 2mal mit wenig Wasser gewaschen und 30 Min. mit Calciumchlorid getrocknet, ihr Rückstand fraktioniert. Ausb. 12 g (75 % d. Th.), Sdp.₁₀ 77—78°, n_D^{20} 1.4989. IR-Spektrum s. Abbild. 2.

$C_6H_{10}O_2S$ (146.2) Ber. C 49.29 H 6.89 S 21.93 Gef. C 48.74 H 6.89 S 21.75

α-Methylmercapto-β-amino-buttersäure (IX): 3.25 g frisch dest. VIII wurden mit ca. 30 ccm flüssigem Ammoniak über Nacht im Autoklaven bei Raumtemp. umgesetzt. Nach Abblasen des Ammoniaküberschusses nahm man den Autoklaveninhalt mit Äther und verd. Salzsäure (1:1) auf, erhitze die salzsaure Lösung sogleich 4 Stdn. auf dem Dampfbad, dampfte sie i. Vak. zur Trockne, nahm in Wasser auf, entfärbte mit Tierkohle und isolierte die entstandene Aminosäure mittels Kationen-Austauschers (Lewatit S 100; Elution mit n NH₃). Ausb. 2.62 g (77 % d. Th.) krist. IX, Umkrist. aus wenig Wasser durch Zugabe des 10fachen Vol. Äthanol sowie von ca. 2 Voll. Äther. Farblose Prismen vom Schmp. 205 bis 206° (korr.) (Zers.). R_F -Wert 0.64 (aufsteigend, Whatman-No.-1-Papier, Lösungsmittelgemisch Pyridin/Wasser (65:35)).

$C_5H_{11}NO_2S$ (149.2) Ber. C 40.25 H 7.43 N 9.39 Gef. C 40.13 H 7.34 N 9.38

Weitere Identifizierung durch Entschwefelung mit Raney-Nickel zu *β-Amino-buttersäure*¹⁴⁾. Die Aminierung der Crotonsäure wurde durch 3stdg. Erhitzen mit 25-proz. wäßr. Ammoniak auf 150—160° vorgenommen.

¹⁴⁾ Vgl. H. SCHEIBLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 2272 [1912].