

Synthese der γ -Amino-crotonsäure und der γ -Amino-buttersäure

Von

Akihiko Musashi

Aus dem biochemischen Laboratorium der Pharmazeutischen Frauen-Hochschule, Kobe

(Der Schriftleitung zugegangen am 11. März 1954)

Im Zusammenhang mit der Theorie der Ketten-Ring-Tautomerie der ω -Aminosäuren¹ interessierte es uns, verschiedene ω -Aminosäuren zu synthetisieren und ihr tautomeres Verhalten zu vergleichen. Die γ -Amino-crotonsäure und γ -Amino-buttersäure passen dabei als Modelle.

Die γ -Amino-crotonsäure ist zunächst von Rambaud² als Pikrat beschrieben worden, doch gelang es Langenbeck und Boser³ trotz mehrfachen Versuchen nicht, seine Angaben zu reproduzieren. Sie haben γ -Brom-crotonsäure-methylester mit Phthalimidkalium zum γ -Phthalimido-crotonsäure-methylester umgesetzt und durch die weitere Umsetzung mit Hydrazin das γ -Amino-crotonsäure-lactam dargestellt. Neuerdings hat Julia⁴ den γ -Aryl-amino-crotonsäureester beschrieben. Die freie γ -Amino-crotonsäure ist bis jetzt noch nicht dargestellt worden.

Veranlaßt durch Prof. M. Tomita habe ich γ -Amino-crotonsäure durch Erwärmen von γ -Amino- β -oxy-buttersäure mit Schwefelsäure bei 130° in 70-proz. Ausbeute gewonnen. Sie addiert wie andere ungesättigte aliphatische Säuren Bromwasserstoff, der beim anschließenden Kochen mit Wasser unter Bildung von γ -Amino- β -oxy-buttersäure wieder abgespalten wird.

Erwartungsgemäß geht γ -Amino-crotonsäure bei der katalytischen Reduktion mit Palladium-Kohle in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur glatt in γ -Amino-buttersäure (81,5% d. Th.) über.

Beschreibung der Versuche

1. γ -Amino-crotonsäure

10,9 g γ -Amino- β -oxy-buttersäure (Schmp. 214°), dargestellt nach Tomita⁵, werden mit 100 ccm konz. Schwefelsäure etwa 1 Stde. im Ölbad auf 128–130° erhitzt. Die schwefelsaure Lösung wird nach dem Erkalten mit 400 ccm Wasser verdünnt und mit überschüss. Bariumcarbonat versetzt. Die von Barium-

¹ M. Tomita u. Y. Sendju, diese Z. 169, 263 [1927]; M. Tomita u. Y. Seiki, J. Biochemistry [Tokyo] 30, 101 [1939]; M. Tomita u. Y. Seiki, J. Biochemistry [Tokyo] 37, 81 [1950].

² R. Rambaud, Bull. Soc. chim. France [5] 3, 134 [1936].

³ W. Langenbeck u. H. Boser, Chem. Ber. 84, 526 [1951].

⁴ M. M. Julia, Bull. Soc. chim. France [5] 20, 812 [1953].

⁵ M. Tomita, diese Z. 124, 253 [1923].

sulfat und Bariumcarbonat abfiltrierte alkalische Lösung wird mit 2-n.H₂SO₄ genau neutralisiert, filtriert und dann unter vermindertem Druck stark eingengt; dabei scheidet sich γ -Amino-crotonsäure ab. Die Mutterlauge wird mit der mehrfachen Menge absol. Alkohol übergossen. Die so erhaltene Fällung wird mit absol. Alkohol, dann mit Äther ausgewaschen und aus 60-proz. Alkohol umkristallisiert. Im ganzen werden 7,0 g (70% d. Th.) in Stäbchen kristallisierter Aminosäure erhalten.

C₄H₇O₂N Ber. C 47,52 H 6,99 N 13,86 Gef. C 46,93 H 7,16 N 13,76

Die Säure reagiert gegen Lackmus neutral. Sie löst sich leicht in Wasser, dagegen nicht in Alkohol und Äther. Sie zersetzt sich bei 180° unter Schäumen.

Die wäbr. Lösung nimmt bei langem Erhitzen mit gefällttem Kupferoxyd nur sehr geringe Mengen des Metalles auf, und aus dem ganz schwach grün gefärbten Filtrat ließ sich nur die freie Aminosäure isolieren.

Pikrat: 0,5 g γ -Amino-crotonsäure in 5 ccm Wasser gelöst, werden mit 1,1 g Pikrinsäure in alkohol. Lösung unter Erwärmung versetzt und eingengt; es scheiden sich allmählich gelbe Kriställchen aus. Aus Alkohol umkristallisiert Nadeln vom Schmp. 143—144°.

C₄H₇O₂N·C₆H₃O₇N₂ Ber. N 16,97 Gef. N 16,70

Pikrolonat: Zu 1,4 g in Alkohol heiß gelöster Pikrolonsäure wird die wäbr. Lösung von 0,5 g γ -Amino-crotonsäure gegeben und eingengt. Dabei scheiden sich Kristalle ab, die, aus Alkohol umkristallisiert, citronengelbe Nadelchen ergeben; sie zersetzen sich unter Verkohlung bei 202—203°.

C₄H₇O₂N·C₁₀H₈O₅N₄ Ber. N 19,18 Gef. N 19,03

γ -Benzoylamino-crotonsäure: 0,5 g γ -Amino-crotonsäure werden in 5 ccm n-NaOH gelöst, auf 0° abgekühlt und unter kräftigem Schütteln 2,1 g Benzoylchlorid und 10 ccm 3-n.NaOH zugegeben. Nach dem Filtrieren fügt man so viel konzentrierte Salzsäure hinzu, daß alles Natrium als Chlornatrium vorliegt. Dabei fällt ein Kristallbrei. Nach eintägigem Stehenlassen im Eisschrank wird abgenutscht und mit Petroläther gründlich ausgewaschen, um die Benzoesäure zu beseitigen. Der Rückstand wird aus heißem Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute an stäbchenförmiger bei 144—145° schmelzender γ -Benzoylamino-crotonsäure betrug 0,7 g (69,6% d. Th.). Sie ist in heißem Wasser, Aceton, Methanol und Alkohol leicht löslich. Dagegen in kaltem Wasser wenig löslich. In Benzol, Äther, Petroläther und Chloroform löst sie sich nicht.

C₁₁H₁₁O₃N Ber. C 64,38 H 5,40 N 6,83 Gef. C 64,65 H 5,66 N 6,62

2. Überführung von γ -Amino-crotonsäure in γ -Amino- β -oxybuttersäure

1,0 g γ -Amino-crotonsäure vom Schmp. 180° werden mit 15 ccm 25-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Flüssigkeit wird unter vermindertem Druck zum Sirup eingedampft, mit viel Alkohol versetzt und Ammoniak bis zur alkalischen Reaktion zugegeben. Die γ -Amino- β -oxybuttersäure fällt kristallin aus, während das Ammoniumbromid in Lösung bleibt.

C₄H₉O₃N. Ber. C 40,30 H 7,61 N 11,75. Gef. C 40,77 H 7,77 N 11,27.

Die Säure schmilzt bei 214°. Sie reagiert gegen Lackmus neutral, löst sich in Wasser, sehr wenig in heißem Alkohol, dagegen nicht in Äther. Sie zeigt eine Biuretreaktion.

3. γ -Amino-buttersäure

2,7 g γ -Amino-crotonsäure wird in 50 ccm Wasser gelöst und in Gegenwart von Palladium-Kohle hydriert. Nach 4 Stdn. wird abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, die farblose wässrige Lösung unter vermindertem Druck stark eingengt und dann mit der 20-fachen Menge absol. Alkohols übergossen.

Die sich ausscheidenden Kristalle werden aus verd. Alkohol umkristallisiert. Erhalten werden 2,2 g (81,5% d. Th.) weiße Nadeln, in Wasser leicht löslich, nicht in organischen Solvenzien. Schmp. 193° unter Schäumen.

$C_4H_9O_2N$ Ber. C 46,53 H 8,79 N 13,58 Gef. C 46,56 H 8,77 N 13,29

Zusammenfassung

Aus γ -Amino- β -oxy-buttersäure wurde mittels konz. Schwefelsäure γ -Amino-crotonsäure erhalten, die bei der katalyt. Hydrierung γ -Amino-buttersäure lieferte.
