

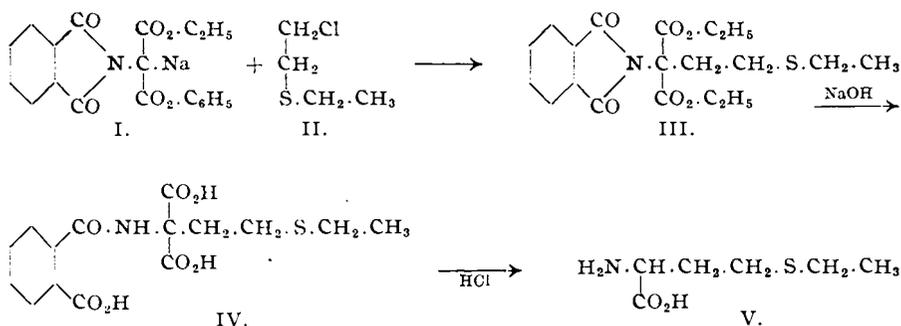
79. Richard Kuhn und Günter Quadbeck: Darstellung von Aethionin.

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen am 3. April 1943.)

Während Methionin $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CO}_2\text{H}$ für das Wachstum verschiedener Mikroorganismen und Säugetiere unentbehrlich ist, hat sich das Aethionin $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CO}_2\text{H}$ in Versuchen an der Ratte als giftig erwiesen. H. M. Dyer¹⁾ fand, daß bei einer cystinarmen Grundkost, bei der die Tiere lange Zeit annähernd gewichtskonstant am Leben blieben, eine Zulage von etwa 30 mg Aethionin pro Tag innerhalb von 10—20 Tagen unter starker Gewichtsabnahme zum Tode führte. Durch gleichzeitige Verfütterung von Methionin ließ sich die Giftwirkung des Aethionins aufheben. Man gewinnt den Eindruck, als ob die S-Äthyl-Verbindung im Organismus den Platz, nicht dagegen die Funktion der lebenswichtigen S-Methyl-Verbindung zu übernehmen vermag und durch diese wieder verdrängt werden kann²⁾. Aus diesem Grunde schien uns die Prüfung des Aethionins an weiteren Lebewesen wünschenswert.

Ausgehend von $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{SH}$ gelangte H. M. Dyer¹⁾ über das Benzylhomocystein³⁾ in 7 Reaktionsfolgen zum Aethionin. Wir sind vom leicht zugänglichen β -Chlor-diäthylsulfid $\text{ClCH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ ausgegangen und haben das Aethionin in 3 Stufen entsprechend der Methioninsynthese von G. Barger und T. E. Weichselbaum⁴⁾ in guter Ausbeute (73, 97, 68% d. Th.) und ausgezeichneter Reinheit erhalten.



Beschreibung der Versuche.

Kondensation von Natrium-phthalimidomalonester (I) mit β -Chlor-diäthylsulfid (II): 36.5 g Natrium-phthalimidomalonester

¹⁾ Journ. biol. Chem. **124**, 519 [1938].

²⁾ Vergl. den Antagonismus Sulfanilsäure \rightleftharpoons *p*-Amino-benzoesäure; man beachte auch die Giftigkeit des S-Methyl-cysteins $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{S}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CO}_2\text{H}$, welche N. W. Pirie, Biochem. Journ. **26**, 2041 [1934], erwähnt.

³⁾ W. I. Patterson u. V. du Vigneaud, Journ. biol. Chem. **111**, 393 [1935].

⁴⁾ Org. Syntheses **14**, 58 [1934].

säurediäthylester⁴⁾ und 12.4 g β -Chlor-diäthylsulfid⁵⁾ werden im Ölbad unter Rückfluß auf 160° erhitzt, bis eine kleine Probe auf Zusatz von Wasser keine alkalische Reaktion mehr gibt (~ 6 Stdn.). Anschließend wird noch 12 Stdn. im Vak. auf 140° erhitzt, um das hartnäckig festgehaltene β -Chlor-diäthylsulfid zu entfernen. Sodann wird mit heißem Wasser mehrmals digeriert, in Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Chlorcalcium getrocknet und der Äther verdampft. Das zurückgebliebene Öl erstarrt nach längerem Stehenlassen zu gelben Nadeln, die aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert werden (32 g). Zur Hydrolyse ist eine weitere Reinigung nicht erforderlich. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren lassen sich farblose dicke Nadeln vom Schmp. 44° (Kofler) erhalten.

$C_{19}H_{23}O_6NS$ (393.4). Ber. C 58.00, H 5.89, N 3.56.
Gef. „ 57.99, „ 5.75, „ 3.61.

Alkalische Hydrolyse. 5 g [β -Tioäthyl-äthyl]-phthalimidomalonsäurediäthylester (III) werden in 5 ccm 96-proz. Äthanol auf dem Dampfbad gelöst und mit 14 ccm 5-n. NaOH versetzt. Nach 2-stdg. Erwärmen wird mit 20 ccm Wasser verdünnt und bei 0° mit 2-n. HCl vorsichtig kongosauer gemacht. Unter Einhaltung einer Temperatur von 0° werden allmählich 30 ccm konz. Salzsäure zugegeben. Nach kurzer Zeit scheiden sich zu Büscheln vereinigte lange Prismen ab. Diese werden nach 1-stdg. Stehenlassen abgesaugt und mit Eiswasser nachgewaschen. Das Filtrat wird nochmals mit 20 ccm konz. Salzsäure versetzt, worauf eine weitere kleine Menge ausfällt. Die Niederschläge werden vereinigt und getrocknet. Ausb. 4.36 g (97% d. Th.), Schmp. 137° unter Gasentwicklung.

$C_{15}H_{17}O_7NS$ (355.36). Ber. C 50.69, H 4.82, N 3.94.
Gef. „ 50.50, 50.75, „ 4.93, 4.84, „ 4.12.

Aethionin (V): 3.5 g der Tricarbonsäure IV werden in 50 ccm Wasser suspendiert und auf dem Dampfbad erwärmt. Man gibt 50 ccm konz. Salzsäure zu, worauf sich Kohlensäure entwickelt; nach 45 Min. werden nochmals 50 ccm Salzsäure zugegeben. Anschließend erwärmt man noch 2 Stdn. auf dem Dampfbad. Nach dem Abkühlen wird die abgeschiedene Phthalsäure abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und das Filtrat im Vak. zur Trockne eingedampft. Man nimmt mit 10 ccm heißem Wasser auf, gibt 3.5 ccm Pyridin zu und gießt die Mischung in 40 ccm heißen Alkohol. Nach kurzer Zeit krystallisieren silberglänzende farblose Plättchen aus, die aus 10 ccm heißen Wassers umkrystallisiert werden. Ausb. 1.19 g (68% d. Th.), Schmp. 265—280° (korr., wenn die Temp. um 20°/Min. gesteigert wird).

$C_6H_{13}O_2NS$ (163.33). Ber. C 44.13, H 8.03, N 8.58, S 19.65.
Gef. „ 44.39, „ 8.11, „ 8.81, „ 19.55.

Der Justus-Liebig-Gesellschaft haben wir die Gewährung einer Studienbeihilfe zu danken.

⁴⁾ R. Demuth u. V. Meyer, A. **240**, 310 [1887]; vergl. auch W. Steinkopf, J. Herold u. J. Stöhr, B. **53**, 1007 [1920].