

Alfons Schöberl, Jürgen Borchers und Dieter Hantzsch

Notiz zur Synthese von L-Felinin

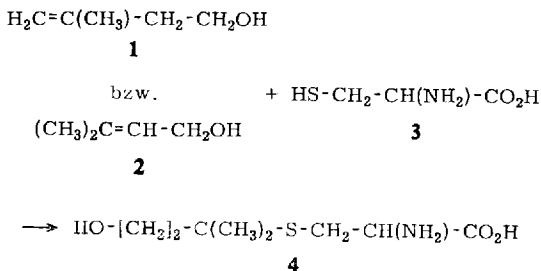
Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 19. Juli 1967)

Verglichen mit den bereits bekannten Synthesen^{1–3)} zeichnet sich die nachstehend beschriebene Darstellung von L-Felinin (*S*-[3-Hydroxy-1.1-dimethyl-propyl]-cystein, **4**), das für den Cholesterinstoffwechsel Beachtung verdient, neben der hohen Ausbeute besonders auch durch Fortfall bisher stets beobachteter Nebenprodukte aus.

2-Methyl-buten-(1)-ol-(4) (**1**) kann durch halbkonz. Schwefelsäure bei 0° zum 2-Methyl-butandiol-(2.4), das bei einer früheren Synthese³⁾ von **4** Ausgangssubstanz war, hydratisiert werden. Nun wurde versucht, durch Verwendung von Halogenwasserstoff die Bildung von **4** aus den „Isopentenolen“ **1** und **2** und Cystein (**3**) zu begünstigen. Denn es konnte vermutet werden, daß intermediär tertiäre Halogenverbindungen entstehen, deren Auftreten auch von Eggerer und Lynen⁴⁾ nicht ausgeschlossen werden konnte, da diese bei Anwendung von *n* HCl bei 50° lediglich eine Abnahme des Gehaltes an Doppelbindungen in **1** feststellten und dies als Hydratisierung deuteten.

Wir ließen deshalb L-Cystein (**3**) zum Vergleich in schwefel- bzw. halogenwasserstoffsaurer Lösung unter Sauerstoffausschluß auf **1** und auch auf 2-Methyl-buten-(2)-ol-(4) (**2**)⁵⁾ jeweils im Molverhältnis 1 : 2 bei 0° einwirken. In beiden Fällen wird dabei **4** gebildet:



Ein Vergleich der Ausbeute an **4** sowie dessen Reinheit zeigt, daß die Verwendung von 25proz. Bromwasserstoffsäure bzw. Salzsäure und **1** besonders günstig ist.

Offenbar ist **2** gegen Säuren weniger stabil als **1**, so daß die mit **2** erhaltenen Produkte unreiner anfallen. Es ist anzunehmen, daß sowohl aus **1**, als auch aus **2** unter diesen Bedingungen zunächst das tertiäre Halogenid **5** gebildet wird, welches dann mit **3** zu **4** reagiert.

1) S. Trippett, J. chem. Soc. [London] 1957, 1929.

2) H. Eggerer, Liebigs Ann. Chem. 657, 212 (1966).

3) A. Schöberl, J. Borchers, H. Gräffe und Ch.-V. Pape, Angew. Chem. 78, 209 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 249 (1966).

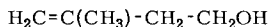
4) H. Eggerer und F. Lynen, Liebigs Ann. Chem. 630, 63 (1960).

5) W. Stoffel und C. Martius, Biochem. Z. 333, 441 (1960).

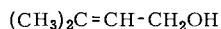
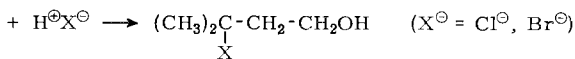
Umsetzung der Alkohole **1** bzw. **2** mit Säuren

Alkohol	Säure	% Ausb. an 4	R_F -Wert (PC)
1	60proz. H ₂ SO ₄	46	0.46 (stark)
2	60proz. H ₂ SO ₄	33	0.45 (stark) *)
1	25proz. HCl	70	0.46 (stark)
2	25proz. HCl	53	0.47 (stark) 0.79 (Spur)
1	25proz. HBr	74	0.47 (stark)
2	25proz. HBr	28	0.47 (stark) 0.80 (Spur)

*) Vergleichspräparat, dargestellt nach l. c. ³⁾, ergab 0.46.

**1**

bzw.

**2****5**

Umsetzungen von **3** mit **1** bzw. **2** in Pyridin, Piperidin, Triäthylamin oder NaOH bei 50–70° führten dagegen nur zu Spuren von **4**.

Die *Deutsche Forschungsgemeinschaft* und der *Fonds der Chemie* unterstützten auch diese Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Zu jeweils 10 ccm 60proz. *Schwefelsäure*, 25proz. *Salzsäure* bzw. *Bromwasserstoffsäure* wurden 1.6 g (13 mMol) *L-Cystein* (**3**)⁶⁾ gegeben, die Lösungen mit Stickstoff durchgespült und auf 0° gekühlt. Unter Rühren wurden je 2.3 g (26 mMol) gekühltes *2-Methyl-buten-(1)-ol-(4)* (**1**) bzw. *2-Methyl-buten-(2)-ol-(4)* (**2**) langsam eingetropft. Bei Verwendung von **2** wurde fortschreitende Dunkelfärbung beobachtet. Nach 20 Stdn. brach man die Reaktion ab, da keine freien SH-Gruppen mehr nachweisbar waren. Die Reaktionslösungen wurden dann auf je 20 g Eis gegossen und zur Entfernung des überschüss. Alkohols dreimal mit je 25 ccm Äther extrahiert. Danach wurde aus der wäbr. Phase der restliche Äther bei 15° am Vakuumrotationsverdampfer abgetrieben. Die zurückbleibenden Lösungen wurden auf eine mit Dowex W 50, H⁺-Form, beschickte Säule gegeben. Nach Neutralwaschen wurde das *Felinin* (**4**) mit 2*n* Ammoniak eluiert. Die Rohprodukte wurden in Methanol aufgenommen, die Lösungen filtriert, das reine **4** mit Äther gefällt und aus wäbr. Aceton umkristallisiert. Es wurde ein aufsteigendes Papierchromatogramm (R_F -Werte s. Tab.) angefertigt (Laufmittel: Isopropylalkohol/Eisessig/Wasser = 7 : 2 : 1). Auch alle anderen Eigenschaften des Produkts stimmen mit denen des bereits von *Schöberl* und Mitarbb.³⁾ dargestellten **4** überein.

⁶⁾ Stiftung der Fa. *Pharmazell*, Redenfelden, durch Vermittlung von Herrn Dr. *P. Rambacher*.