

DL-N-Äthylmethioninol

Von

M. Pöhm

Aus dem Laboratorium der chem.-pharmazeut. Fabrik
A. v. Waldheim, Wien

(Eingegangen am 25. Januar 1960)

Es werden verschiedene Möglichkeiten beschrieben, von Methionin ausgehend zu Äthylmethioninol zu gelangen. Bei den angewendeten Reduktionen mit LiAlH_4 und LiBH_4 konnte niemals eine Abspaltung der Methylmercaptangruppe beobachtet werden, die auf Grund einer Literaturangabe erwartet werden konnte.

Vor einigen Jahren konnten wir zeigen, daß sich bei Verwendung von absolutem Tetrahydrofuran als Lösungsmittel eine Reihe von Aminosäuren mittels Lithiumaluminiumhydrid direkt zu den entsprechenden Aminoalkoholen reduzieren lassen^{1,2}. Mit Hilfe dieser Methode wurden, unseres Wissens nach, etliche Aminoalkohole zum ersten Male dargestellt, unter ihnen das Reduktionsprodukt des DL-Methionins, das DL-Methioninol². Die gleiche Verbindung wurde später auch von *Gebhard* und *Karrer*³ durch Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid auf Methionin-isopropylester in Äther erhalten.

Bei der Reduktion von DL-N-Acetylmethioninmethylester mit Lithiumborhydrid wird nach *Graßmann* u. Mitarb. Mercaptan abgespalten, und es bildet sich DL-2-Aminobutanol-(1); dieser Befund steht — nach Ansicht der genannten Autoren — in Gegensatz zu unserem oben angeführten Ergebnis⁴.

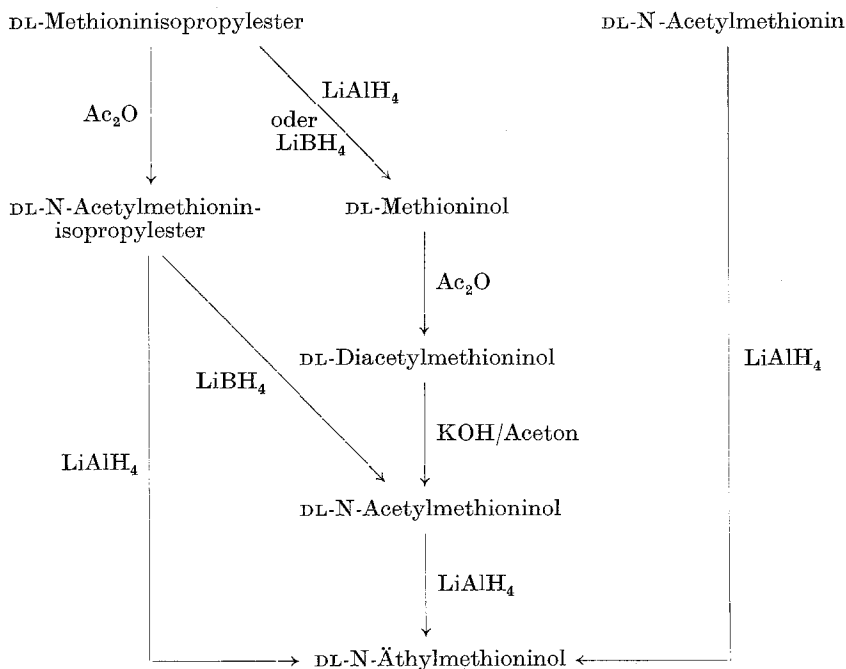
¹ O. Vogl und M. Pöhm, Mh. Chem. **83**, 541 (1952).

² O. Vogl und M. Pöhm, Mh. Chem. **84**, 1097 (1953).

³ R. R. Gebhard und P. Karrer, Helv. chim. Acta **38**, 915 (1955).

⁴ W. Graßmann, H. Hörmann und H. Endres, Chem. Ber. **88**, 102 (1955).

Es interessierte uns nun, wie sehr sich Lithiumaluminiumhydrid und Lithiumborhydrid in der Tat unterschiedlich gegenüber Methionin und seinen Derivaten verhalten bzw. ob aus der Mitteilung von *Graßmann* u. Mitarb. allgemeine Schlüsse gezogen werden können. In diesem Zusammenhang möchten wir auch auf eine spätere Arbeit von *Graßmann* und Mitarb. verweisen, in der sich die folgende Fußnote findet⁵: „DNP-2-Aminobutanol-(1) entsteht bei der Reduktion von DNP-Methioninestern mit Lithiumborhydrid“*.



Die Einwirkung von Lithiumborhydrid auf Methionin und einige seiner Derivate erschien uns somit einer näheren Untersuchung wert. Wir behandelten folgende Verbindungen je 10 Stdn. mit überschüssigem Lithiumborhydrid in absolutem siedenden Tetrahydrofuran: DL-Methionin, DL-N-Acetylmethionin, DL-Methioninisopropylester, DL-N-Acetylmethioninisopropylester, DL-Methioninol und DL-N-Acetylmethioninol. In keinem Falle konnte eine Entwicklung von Methylmercaptan festgestellt

⁵ W. *Graßmann* und A. *Riedel*, Z. physiol. Chem. **312**, 206 (1958).

* Der N-Acetylmethioninmethylester spaltet nicht nur mit LiBH_4 Methylmercaptan ab⁴, sondern auch mit LiAlH_4 , wobei allerdings kein definiertes Reduktionsprodukt gefasst werden konnte (persönliche Mitt. von Prof. *Graßmann* und Dr. *Hörmann*).

werden, auch bei der abschließenden üblichen Zersetzung der Reaktionsansätze nicht. Die beiden Isopropylester wurden erwartungsgemäß reduziert, die übrigen Verbindungen blieben unverändert. Wir wählten für unsere Versuche den Isopropylester, da nach *Brenner* und *Kocher* die Ester des Methionins mit einfachen primären Alkoholen zu ganz spontanen Veränderungen neigen sollen⁶; leider werden keine näheren Angaben über die Art dieser Veränderungen gemacht. Das Reduktionsprodukt des N-Acetylmethioninisopropylesters, das N-Acetylmethioninol, welches wir auch durch partielle Verseifung des O,N-Diacetylmethioninols erhalten haben, konnten wir durch die folgenden beiden Reaktionen eindeutig identifizieren: 1. Acetylierung zum O,N-Diacetylmethioninol. 2. Reduktion zum N-Äthylmethioninol mittels LiAlH_4 . Ein authentisches DL-Äthylmethioninol stellten wir durch Reduktion von DL-N-Acetylmethionin mit LiAlH_4 in absolutem Tetrahydrofuran dar. Das nebenstehende Schema zeigt, auf welchen Wegen wir das DL-N-Äthylmethioninol, die gut zu identifizierende Schlüsselsubstanz unserer Untersuchungen, erhalten konnten.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse glauben wir nicht, daß sich Lithiumaluminiumhydrid und Lithiumborhydrid gegenüber Derivaten des Methionins prinzipiell verschiedenartig verhalten, was man auf Grund der bisher bestehenden Literatur²⁻⁵ hätte schließen können, sondern wir sind der Meinung, daß jedes Derivat des Methionins speziell dahingehend untersucht werden muß, ob es unter bestimmten Versuchsbedingungen bei der Einwirkung von LiBH_4 oder LiAlH_4 * Mercaptan abspaltet oder nicht.

Experimenteller Teil

1. DL-N-Äthylmethioninol aus DL-N-Acetylmethionin

0,96 g N-Acetylmethionin, aus DL-Methionin bereitet⁷, wurden in 80 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) langsam mit 1,5 g fein pulverisiertem LiAlH_4 versetzt. Nach 4stdg. Kochen unter Rückfluß wurde das überschüssige Reduktionsmittel mit 20 ml Essigester aufgebraucht. Nach Zugabe von Wasser wurde mit Äther extrahiert; der Rückstand der getrockneten äther. Lösung wurde aus einem Kugelrohr destilliert. Bei 0,5 mm/110—120° C (Luftbadtemp.) destillierten 0,70 g (85% d. Th.) eines farblosen Öls.

Saures Oxalat. Feine Nadeln aus Alkohol-Äther, Schmp. 129—130°.

$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NOS} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ Ber. S 12,66. Gef. S 12,83.

⁶ M. Brenner und V. Kocher, *Helv. chim. Acta* **32**, 333 (1949).

⁷ G. P. Wheeler und A. W. Ingersoll, *J. Amer. Chem. Soc.* **73**, 4604 (1951).

* Diese Formulierung soll, laut persönlicher Mitt., nur die zum Zwecke der Erläuterung einer Tabelle vereinfachte Darstellung der früheren Ergebnisse⁴ darstellen und nicht etwa eine erweiterte allgemeine Erkenntnis ausdrücken.

2. DL-O,N-Diacetylmethioninol

1,45 g DL-Methioninol² wurden in 25 ml Pyridin mit 5 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach 12 Stdn. wurde die Lösung im Vak. weitgehend eingengt und mit 200 ml Äther versetzt. Die Ätherlösung wurde gut mit verd. Lauge und mit Wasser gewaschen; der Abdampfrückstand kristallisierte aus Äther-Petroläther. Schmp. 82—83°.

$C_9H_{17}NO_3S$. Ber. N 6,39, prim. Amino-N 0.
Gef. N 6,45, prim. Amino-N 0,0.

3. DL-N-Äthylmethioninol aus DL-O,N-Diacetylmethioninol

a) 1,1 g Diacetylmethioninol wurden in 50 ml Aceton gelöst. Unter Rühren wurden 10 ml 0,5 n KOH tropfenweise zugegeben; schließlich wurde 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen der Lösung im Vak. wurde in ca. 200 ml Äther aufgenommen. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung wurde im Luftbad aus einem Kugelrohr destilliert. Bei 150—160°/0,5 mm destillierten 0,6 g eines Öls, voraussichtlich DL-N-Acetylmethioninol. Ein kristallisiertes Derivat dieser Verbindung konnte nicht erhalten werden. Amino-N konnte erwartungsgemäß nicht gefunden werden.

b) 0,5 g des oben erhaltenen Öls wurden in 20 ml absol. THF mit 0,5 g gepulv. $LiAlH_4$ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 0,4 g DL-N-Äthylmethioninol erhalten. Schmp. des sauren Oxalats 128—130°, unverändert in Mischung mit der unter 1. erhaltenen Substanz.

4. DL-N-Äthylmethioninol und DL-O,N-Diacetylmethioninol aus DL-Methioninisopropylester

a) 2 g DL-Methioninisopropylester⁶ wurden nach der Methode von Cherbuliez und Plattner⁸ mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 3 g wasserfreiem NaOAc acetyliert.

b) 2 g des acetylierten Esters (Sdp._{0,05} um 145°C) wurden in 100 ml THF gelöst; nach und nach wurden 5 g fein pulv. $LiBH_4$ eingetragen. Dann erhitze man 3 Stdn. unter Rückfluß⁹, nach Zusatz von 25 ml Essigester noch weitere 2 Stdn. Sodann wurden 500 ml Äther und 50 ml verd. Na_2CO_3 -Lösung zugesetzt und gut geschüttelt. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung wurde im Vak. destilliert. Die bei 145—165° (Luftbadtemp.)/0,5 mm übergehende Fraktion, 1,1 g, wurde wie unten unter c) und d) weiterbehandelt.

c) 0,6 g wurden mit 0,5 g $LiAlH_4$ in 20 ml absol. THF 1 Stde. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 0,4 g DL-N-Äthylmethioninol erhalten; dieses wurde in das saure Oxalat übergeführt. Schmp. 128—130°, unverändert in Mischung mit den unter 1. und 3. erhaltenen Substanzen.

⁸ E. Cherbuliez und Pl. A. Plattner, Helv. Chim. Acta **12**, 317 (1929).

⁹ Erhitzt man wesentlich länger, so wird auch die Acetylgruppe in erheblichem Maße abgespalten; siehe: J. C. Crawhall und D. F. Elliott, Nature [London] **175**, 299 (1955).

d) 0,4 g des nach b) erhaltenen Öls wurden in 3 ml Essigsäureanhydrid gelöst und mit 1 g wasserfreiem NaOAc versetzt. Nach ca. 30stdg. Stehen wurden 100 ml Äther zugesetzt; die Lösung wurde filtriert und das Essigsäureanhydrid durch Schütteln mit verd. KOH entfernt. Der Abdampfdruckstand war aus Äther-Petroläther kristallisierbar; Schmp. 81—82°, gleichbleibend in Mischung mit der unter 2. beschriebenen Substanz.

e) 2 g des nach a) hergestellten acetylierten Esters wurden in 120 ml absol. THF gelöst, mit 2,5 g LiAlH_4 versetzt und nach 1. weiterbehandelt. Ausb. 1,25 g DL-N-Äthylmethioninol (85% d. Th.).

Für die Durchführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Univ.-Dozent Dr. G. Kainz (Analyt. Inst. der Universität Wien).