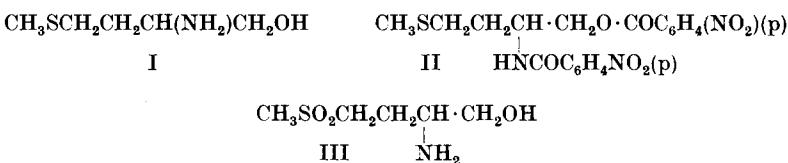


102. Methioninol

von R. R. Gebhard und P. Karrer.

(21. IV. 55.)

Unter den zahlreichen Aminoalkoholen, die wir früher aus α -Aminocarbonsäureestern durch Reduktion mit LiAlH_4 herstellten¹⁾, wurde das Reduktionsprodukt des Methionins noch nicht beschrieben. Die aus den natürlichen Eiweiss-Aminosäuren gewonnenen Aminoalkohole scheinen z. T. auch biologisches Interesse zu besitzen. So ist L-Histidinol als Vorstufe des Histidins in *B. coli* nachgewiesen²⁾, DL-Alaninol Bestandteil von Mutterkornalkaloiden, L-Histidinol und L-Tyrosinol wirken als Hemmstoffe im Regenerationstest von *Xenopus*-Larven³⁾. Wir haben daher auch Methioninol, das Reduktionsprodukt des Methionins, in racemischer und optisch aktiver Form hergestellt und beschreiben die Verbindung nachfolgend. Zur Charakterisierung wurde es auch in das O, N-Di-[p-nitrobenzoyl]-Derivat II und in das Sulfon III übergeführt.



Experimenteller Teil.

D,L-Methioninol. Als Ausgangsmaterial diente DL-Methionin-isopropylester⁴⁾. Zu 7 g dieser Verbindung, gelöst in 100 cm³ trockenem Äther, liess man unter Rühren eine Lösung von 1,5 g LiAlH_4 langsam zutropfen und erwärmt hierauf noch 1 Std. zum Sieden. Die Zerstörung des überschüssigen Reduktionsmittels geschah durch Zugabe von wasserhaltigem Äther und anschliessend 5 cm³ Wasser. Nach dem Eintragen von 5 g NaCl wurde der Niederschlag abgenutscht und fünfmal mit je 100 cm³ trockenem Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der Ätherextrakte mit Natriumsulfat hat man das Lösungsmittel verdampft und den Rückstand destilliert. Dieser destillierte im Kugelrohr unter 0,05 mm Hg-Druck bei 104–108° Luftbadtemperatur als mässig viskoses Öl. Ausbeute 3,6 g DL-Methioninol.

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{ONS}$	Ber. C 44,43	H 9,70	N 10,37%
(135,21)	Gef. , , 44,47	, , 9,59	, , 10,54%

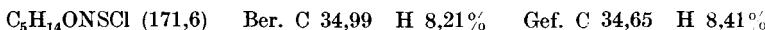
¹⁾ P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, Helv. **31**, 1617 (1948); P. Karrer & P. Portmann, Helv. **31**, 2088 (1948); **32**, 1034 (1949); P. Karrer, P. Portmann & M. Suter, Helv. **32**, 1156 (1949); P. Karrer, M. Suter & P. Waser, Helv. **32**, 1936 (1949); P. Karrer & P. Dinkel, Helv. **36**, 122 (1953); P. Karrer & R. Saemann, Helv. **36**, 590 (1953).

²⁾ Vogel, Davis & Mingioli, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1897 (1951); E. Adams, J. biol. Chem. **209**, 829 (1954).

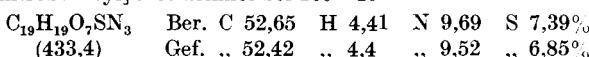
³⁾ Private Mitteilung von Herrn Prof. F. E. Lehmann, Universität Bern.

⁴⁾ M. Brenner & V. Kocher, Helv. **32**, 333 (1949).

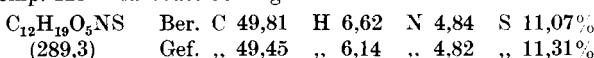
Das Hydrochlorid der Verbindung wurde mittels alkoholischer Salzsäure hergestellt und aus absolutem Alkohol mit Ätherzusatz umkristallisiert.



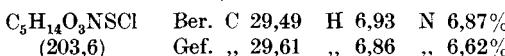
D,L-O,N-Di-[p-nitrobenzoyl]-methioninol. Man löste 100 mg **D,L-Methioninol** und 484 mg **p-Nitrobenzoylchlorid** in 4 cm³ trockenem Pyridin, erhitzte kurz zum Sieden und liess erkalten; dabei fiel ein Kristallbrei aus. Nach erneutem Auflösen des Niederschlages in der Wärme goss man die Lösung in 30 cm³ Äther, nutzte den ausgefallenen Niederschlag ab, wusch ihn mit Wasser, schüttete ihn hierauf mehrmals mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus und kristallisierte ihn aus heissem, trockenem Äthanol um. Nach dreimaliger Kristallisation schmolz das im Hochvakuum getrocknete **D,L-O,N-Di-[p-nitrobenzoyl]-methioninol** bei 189—190°.



D,L-Methioninolsulfon. Zur Lösung von 1,35 g **D,L-Methioninol** in 20 cm³ Chloroform gab man 3 g Perbenzoësäure und liess die Mischung 1 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Sie erwärmte sich und wurde trübe. Nachdem mit Jodkaliumstärkepapier keine Persäure mehr nachzuweisen war, hat man das Chloroform im Vakuum abdestilliert und den Rückstand in heissem Wasser aufgelöst, wobei sich beim Erkalten Benzoësäure ausschied. Diese wurde abgenutscht, dreimal mit Wasser gewaschen, dann wurden alle wässrigen Lösungen vereinigt, zur Entfernung der Benzoësäure ausgeäthert und hierauf im Vakuum eingedampft. Es blieb ein bräunliches Öl zurück. Man nahm es in 2 cm³ absolutem Äthanol auf und fügte 10 cm³ Essigester hinzu, wobei ein zäher Niederschlag ausfiel. Nach zweitägigem Stehen kristallisierte dieser teilweise. Die Kristalle liessen sich durch etwas Äthanol von anhaftendem Öl befreien und wurden sodann aus heissem Alkohol umkristallisiert. Es handelte sich bei der Verbindung um das benzoësaure Salz des **D,L-Methioninolsulfons** vom Smp. 125°. Ausbeute 900 mg.



Zur Überführung in das Hydrochlorid hat man die Verbindung in wenig Wasser gelöst, mit Salzsäure versetzt, die Benzoësäure ausgeäthert, die salzaure Lösung eingedampft und den Rückstand aus heissem, absolutem Alkohol umkristallisiert. Smp. 157°.



D-Methioninol. Als Ausgangsmaterial benutzten wir den nach *Brenner & Kocher* aus der **DL-Verbindung** hergestellten **D-Methionin-isopropylester**. Die weitere Verarbeitung geschah wie bei der Racemform beschrieben. Verwendeter **D-Methionin-isopropylester**:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+2,0}{0,25 \times 1,0336} = +7,73^\circ \quad d_4^{20} = 1,0336$$

D-Methioninol: Gef. C 44,41 H 9,74 N 10,46%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+3,85}{0,25 \times 1,0948} = +14,06^\circ \quad d_4^{22} = 1,0948$$

D-Methioninol-hydrochlorid: Gef. C 34,88 H 8,03 N 8,25%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0,23 \times 100}{1 \times 1,7} = +13,52^\circ \quad \text{Lösungsmittel: Wasser}$$

D-O,N-Di-[p-nitrobenzoyl]-methioninol: Smp. 173—174°

Gef. C 52,89 H 4,53 N 9,32 S 7,75%

$$[\alpha]_D^{22} = \frac{+0,11 \times 100}{1 \times 1,10 \times 0,88} = +11,3^\circ (\pm 1^\circ) \quad \text{Lösungsmittel: Tetrahydro-furan}$$

D-Methioninol-sulfon-benzoat: Smp. 128°

Gef. C 50,28 H 6,67 N 4,54%

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+0,09 \times 100}{1 \times 2,16 \times 0,79} = +5,27^\circ (\pm 1^\circ) \quad \text{Lösungsmittel: Äthanol}$$

Zusammenfassung.

Durch Reduktion von DL-Methionin-isopropylester und D-Methionin-isopropylester mittels Lithium-aluminiumhydrid wurden die Aminoalkohole DL-Methioninol und D-Methioninol dargestellt. Von beiden werden Hydrochloride, O,N-Di-[p-nitrobenzoyl]-Derivate und die entsprechenden Sulfone beschrieben.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

103. Vitamin D₃-4-¹⁴C-butyrat

von F. Hunziker.

(22. IV. 55.)

Für die Markierung von Vitamin D₃ mit isotopem Kohlenstoff nach Methoden der organisch-präparativen Chemie scheint die Partialsynthese aus markiertem Cholesterin der weitaus gangbarste Weg. Die Veröffentlichung einer derartigen Synthese (Markierung am C-Atom 3) durch *Havinga & Bots*¹⁾ veranlasst uns, eigene Resultate bekanntzugeben.

Für biologische Tracer-Versuche, über die wir anderwärts zu berichten hoffen, wurde im Ringsystem mit ¹⁴C markiertes Vitamin D₃ benötigt, und es gelang, durch Kombination von teilweise etwas abgeänderten, prinzipiell aber bekannten Methoden, Vitamin D₃-4-¹⁴C- auf einem relativ einfachen und ergiebigen Weg zu synthetisieren und als kristallisiertes Butyrat zu isolieren. Ausgehend von Derivaten der A-Nor-3,5-seco-cholestan-5-on-3-säure (I) führen bekannte Methoden unter Wiedereinbau des fehlenden Kohlenstoffatoms zu in 3- oder 4-Stellung markiertem Cholestenon (VI)²⁾³⁾⁴⁾. Gewählt wurde die Umsetzung des Enol-lactons 4-Oxa-cholest-5-en-3-on (II) mit markiertem Methylmagnesiumjodid. Die Keto-Säure I kann leicht durch Ozonisierung von Cholest-4-en-3-on und nachfolgende Oxydation des Spaltproduktes mit Wasserstoffsperoxyd und Perjodsäure erhalten werden²⁾⁵⁾. Durch Kochen der Ketosäure mit Acetanhydrid und Acetylchlorid wird das Enol-lacton II²⁾ erhalten. Bei der Umsetzung dieses Enol-lactons mit Methylmagnesiumjodid wurde in der inversen

¹⁾ E. Havinga & J. P. L. Bots, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **73**, 393 (1954).

²⁾ R. B. Turner, J. Amer. chem. Soc. **72**, 579 (1950).

³⁾ G. J. Fujimoto, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1856 (1951).

⁴⁾ R. D. H. Heard & P. Ziegler, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4036 (1951).

⁵⁾ Eine grössere Menge Ketosäure I wurde uns von Herrn Prof. Dr. Kuno Meyer, Basel, freundlicherweise überlassen, wofür wir zu grossem Dank verpflichtet sind. Sie wurde von Herrn cand. chem. St. Pataki hergestellt.